

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(20) Internationale Patentklassifikation 4: C07C 101/26, 109/097, 109/087 C07C 109/093, 103/38, 103/60 C07C 93/06, 103/46 A61K 49/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/07521 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Oktober 1988 (06.10.88)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE88/00199 (22) Internationales Anmeldedatum: 28. März 1988 (28.03.88)		CONRAD, Jürgen [DE/DE]; Sonnenallee 70, D-1000 Berlin 44 (DE). MÜTZEL, Wolfgang [DE/DE]; Weddigenweg 74, D-1000 Berlin (DE).	
(31) Prioritätsaktenzeichen: P 37 10 730.5 (32) Prioritätsdatum: 31. März 1987 (31.03.87) (33) Prioritätsland: DE		(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Postfach 65 03 11, Müllerstraße 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Postfach 65 03 11, Müllerstrasse 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DEUTSCH, Julius [DE/DE]; Horstweg 25, D-1000 Berlin 19 (DE). GRIES, Heinz [DE/DE]; Helmstedter Str. 19, D-1000 Berlin 31 (DE). KLIEGER, Erich [DE/DE]; Augsburgerstr. 25, D-1000 Berlin 30 (DE). NIEDBALLA, Ulrich [DE/DE]; Goßlerstr. 28a, D-1000 Berlin 33 (DE). RENNEKE, Franz-Josef [DE/DE]; Hochstraße 67, D-4709 Bergkamen (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: SUBSTITUTED COMPLEX-FORMING SUBSTANCES, COMPLEXES AND COMPLEX SALTS, PROCESS FOR MANUFACTURE THEREOF AND PHARMACEUTICAL AGENTS WHICH CONTAIN THEM			
(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE KOMPLEXBILDNER, KOMPLEXE UND KOMPLEXSALZE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE MITTEL			
(57) Abstract <p>Compounds having the general formula (I), where n and m each denote the figures 0, 1, 2, 3 and 4, X denotes a hydrogen atom and/or a metallic ion equivalent of an element of the ordinal numbers 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 or 57-83, R¹ and R² are different and each denote a hydrogen atom or a straight-chain, branched, saturated or unsaturated C₀-C₂₀ alkylene group containing, as necessary, imino, phenyleneoxy, phenylenimino, amido, hydrazido, ester groups or oxygen, sulphur and/or nitrogen atoms, substituted, as necessary, by hydroxy, mercapto, imino, epoxy, oxo, thioxo and/or amino groups, at the end of which is either a second molecule having the general formula (I_A) or (I_B), a functional group or, bonded through this functional group, a bio- or macromolecule, with the proviso that the sum of n and m is not greater than 4 and that when X stands for a metallic ion equivalent at least two of the X substituents have this meaning, as well as their salts with inorganic and/or organic bases or amino acids are valuable diagnostic and therapeutic agents.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 und 4, X für ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83, R¹ und R² verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls Imino-, Phenyleneoxy-, Phenylenimino-, Amido-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₀-C₂₀-Alkylengruppe, die am Ende entweder ein zweites Molekül der allgemeinen Formel (I_A) oder (I_B), eine funktionelle Gruppe oder gebunden über diese funktionelle Gruppe ein Bio- oder Makromoleköl aufweist, stehen, mit der Maßgabe, daß n und m zusammen nicht mehr als 4 ergeben und daß, wenn X für ein Metallionenäquivalent steht, mindestens zwei der Substituenten X diese Bedeutung haben, sowie deren Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen oder Amino-säuren sind wertvolle diagnostische und therapeutische Mittel.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich
AU Australien
BB Barbados
BE Belgien
BG Bulgarien
BJ Benin
BR Brasilien
CF Zentrale Afrikanische Republik
CG Kongo
CH Schweiz
CM Kamerun
DE Deutschland, Bundesrepublik
DK Dänemark
FI Finnland

FR Frankreich
GA Gabun
GB Vereinigtes Königreich
HU Ungarn
IT Italien
JP Japan
KP Demokratische Volksrepublik Korea
KR Republik Korea
LI Liechtenstein
LK Sri Lanka
LU Luxemburg
MC Monaco
MG Madagaskar
ML Mali

MR Mauritanien
MW Malawi
NL Niederlande
NO Norwegen
RO Rumänien
SD Sudan
SE Schweden
SN Senegal
SU Soviet Union
TD Tschad
TG Togo
US Vereinigte Staaten von Amerika

- 1 -

**SUBSTITUIERTE KOMPLEXBILDNER, KOMPLEXE UND KOMPLEXSALZE.
VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIERE ENTHALTENDE
PHARMAZEUTISCHE MITTEL**

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue Komplexbildner, Komplexe und Komplexsalze, diese Verbindungen enthaltende Mittel, ihre Verwendung in Diagnostik und Therapie sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel.

Die Anwendung von Komplexbildnern oder Komplexen bzw. deren Salzen in der Medizin ist seit langem bekannt. Als Beispiele seien genannt:

Komplexbildner als Stabilisatoren pharmazeutischer Präparate, Komplexe und deren Salze als Hilfsmittel zur Verabreichung schlecht löslicher Ionen (z.B. Eisen), Komplexbildner und Komplexe (bevorzugt Calcium- oder Zink-), gegebenenfalls als Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen, als Antidots zur Entgiftung bei versehentlicher Inkorporation von Schwermetallen oder deren radioaktiven Isotopen und Komplexbildner als Hilfsmittel in der Nuklearmedizin unter Verwendung radioaktiver Isotope wie ^{99m}Tc für die Szintigraphie sind bekannt.

In der Patentschrift DE-OS 3401052 sind neuerdings paramagnetische Komplexsalze als Diagnostika, vorwiegend als NMR-Diagnostika vorgeschlagen worden.

Alle bisher bekannten Komplexe und deren Salze bereiten bei ihrer klinischen Anwendung Probleme im Hinblick auf die Verträglichkeit und/oder Selektivität der Bindung und/oder Stabilität. Diese Probleme sind umso ausgeprägter, je höher die aus den Komplexbildnern abgeleiteten Produkte dosiert werden müssen. Die an und für sich nützliche Anwendung schwerer Elemente als Bestandteile von parenteral zu verabreichenden Röntgenkontrastmitteln scheiterte bisher an der ungenügenden Verträglichkeit derartiger Verbindungen. Bei den bisher für die Kernspintomographie vorgeschlagenen oder geprüften paramagnetischen Substanzen ist der Abstand zwischen der wirksamen und der im Tierexperiment toxischen Dosis relativ eng, und/oder sie weisen eine geringe Organspezifität und/oder Stabilität und/oder Kontrastverstärkende Wirkung auf und/oder ihre Verträglichkeit ist unzureichend.

Der Ansatz, zumindest einen Teil dieser Probleme durch Verwendung von Komplexbildnern, die einerseits durch ionische Bindung an das jeweils geeignete Metall (siehe unten) sowie andererseits durch Bindung an eine funktionelle Gruppe oder ein als Carrier-Molekül dienendes nicht-toxisches und möglichst organ-spezifisches Makromolekül gebunden sind, zu lösen, war bisher nur sehr begrenzt erfolgreich.

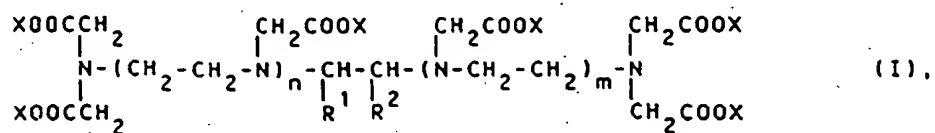
Werden die funktionellen Gruppen des Komplexbildners zur Bindung des Moleküls an ein Biomolekül benutzt, so kommt es zu einer Abschwächung der Komplexstabilität, das heißt ein physiologisch nicht tolerierbarer Anteil der Metallionen des Makromolekül-Metallionen-Komplexes wird freigesetzt [C.H. Paik et al., J. Radioanal. Chem. 57, 553 (1980), D.J. Hnatowich et al., J. Nucl. Med. 26, 503 (1985)].

Verwendet man andererseits als Edukte bifunktionelle Komplexbildner, das heißt Komplexbildner, die sowohl funktionelle Gruppen zur koordinativen Bindung des gewünschten Metallions als auch eine (andere) funktionelle Gruppe zur Bindung des Makromoleküls tragen, so treten nach dem jetzigen Stand der Technik (C.F. Meares et al., Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy 1983, 185, Canadisches Patent No. 1 178 951) die verschiedensten gravierenden Nachteile auf: zum Beispiel geringe Stabilität der Komplexe, vielstufige schwierige Synthese der Komplexe, geringe Variationsmöglichkeiten der für die Bindung an das Makromolekül benötigten funktionellen Gruppe, Gefahr der Kontaminierung der Komplexbildner während ihrer Synthese mit Fremdmetallen, auf Grund zu geringer Lipophilie nur begrenzte Reaktionsmöglichkeiten der Komplexbildner, mit Ausbeuteminderung und zusätzlichen Reinigungsschritten verbundene notwendige intermediaire Blockade der funktionellen Gruppen der Komplexbildner (zum Beispiel als Eisen-Komplex oder Schutz einer phenolischen Hydroxygruppe als Methylether), Notwendigkeit mit hochgereinigten Lösungsmitteln und Apparaturen zu arbeiten.

Es besteht daher für vielfältige Zwecke ein Bedarf an stabilen, gut löslichen, und hinreichend selektiven, aber auch besser verträglichen, gut zugänglichen Komplexverbindungen, die eine möglichst große Vielfalt für eine Bindung an Makromoleküle geeigneter funktioneller Gruppen aufweisen. Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, diese Verbindungen und Mittel zur Verfügung zu stellen, sowie ein möglichst einfaches Verfahren zu ihrer Herstellung zu schaffen. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß sich Verbindungen, die aus dem Anion einer monofunktionalisierten Aminopolycarbonsäure und einem oder mehreren Zentralionen eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44 oder 57-83 sowie gegebenenfalls einem oder mehreren Kationen einer anorganischen und/oder organischen Base oder Aminosäure bestehen, überraschenderweise hervorragend zur Herstellung von NMR-, Röntgen- und Radio-Diagnostika sowie Radiotherapeutika eignen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch die allgemeine Formel I beschrieben:

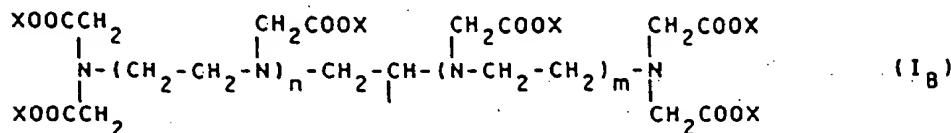
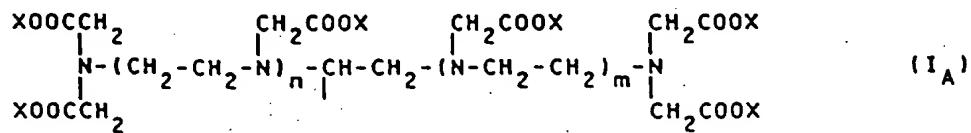


worin

n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 und 4,

X für ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83,

R¹ und R² verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls Imino-, Phenoxy-, Phenlenimino-, Amidō-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/ oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₀-C₂₀-Alkylengruppe, die am Ende entweder ein zweites Molekül der allgemeinen Formel I_A oder I_B



eine funktionelle Gruppe oder gebunden über diese funktionelle Gruppe ein Bio- oder Makromolekül aufweist.
stehen.

mit der Maßgabe, daß n und m zusammen nicht mehr als 4 ergeben und daß, wenn X für ein Metallionenaquivalent steht, mindestens zwei der Substituenten X diese Bedeutung haben.

Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung von Wasserstoff werden als Komplexbildner und mit mindestens zwei der Substituenten X in der Bedeutung eines Metallionenäquivalents als Metallkomplexe bezeichnet.

Das Element der oben genannten Ordnungszahl, welches das Zentralion des physiologisch verträglichen Komplexsalzes bildet, kann für den angestrebten Verwendungszweck des erfindungsgemäßen diagnostischen Mittels selbstverständlich auch radioaktiv sein.

Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt, so muß das Zentralion des Komplexsalzes paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 58-70. Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Mangan(II)-, Eisen(II)-, Cobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)-und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres sehr starken magnetischen Moments sind besonders bevorzugt das Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)- und Eisen(III)-ion.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel in der nuklearmedizinischen Diagnostik muß das Zentralion radioaktiv sein. Geeignet sind zum Beispiel Radioisotope der Elemente Kupfer, Kobalt, Gallium, Germanium, Yttrium, Strontium, Technetium, Indium, Ytterbium, Gadolinium, Samarium und Iridium.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel in der Nuklearmedizin muß das Zentralion radioaktiv sein. Geeignet sind zum Beispiel Radioisotope der Elemente Kupfer, Kobalt, Gallium, Germanium, Yttrium, Strontium, Technetium, Indium, Ytterbium, Gadolinium, Samarium und Iridium.

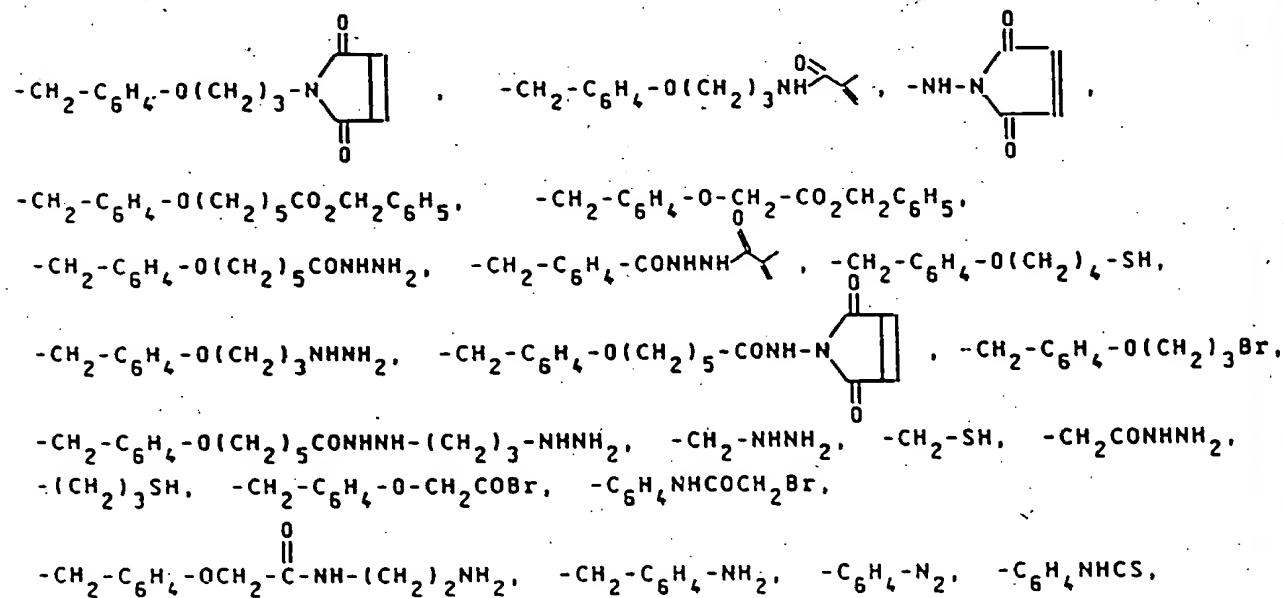
Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der Röntgen-Diagnostik bestimmt, so muß sich das Zentralion von einem Element höherer Ordnungszahl ableiten, um eine ausreichende Absorption der Röntgenstrahlen zu erzielen. Es wurde gefunden, daß zu diesem Zweck diagnostische Mittel, die ein physiologisch verträgliches Komplexsalz mit Zentralionen von Elementen der Ordnungszahlen zwischen 21-29, 42, 44, 57-83 enthalten, geeignet sind; dies sind beispielsweise das Lanthan(III)-ion und die oben genannten Ionen der Lanthanidenreihe.

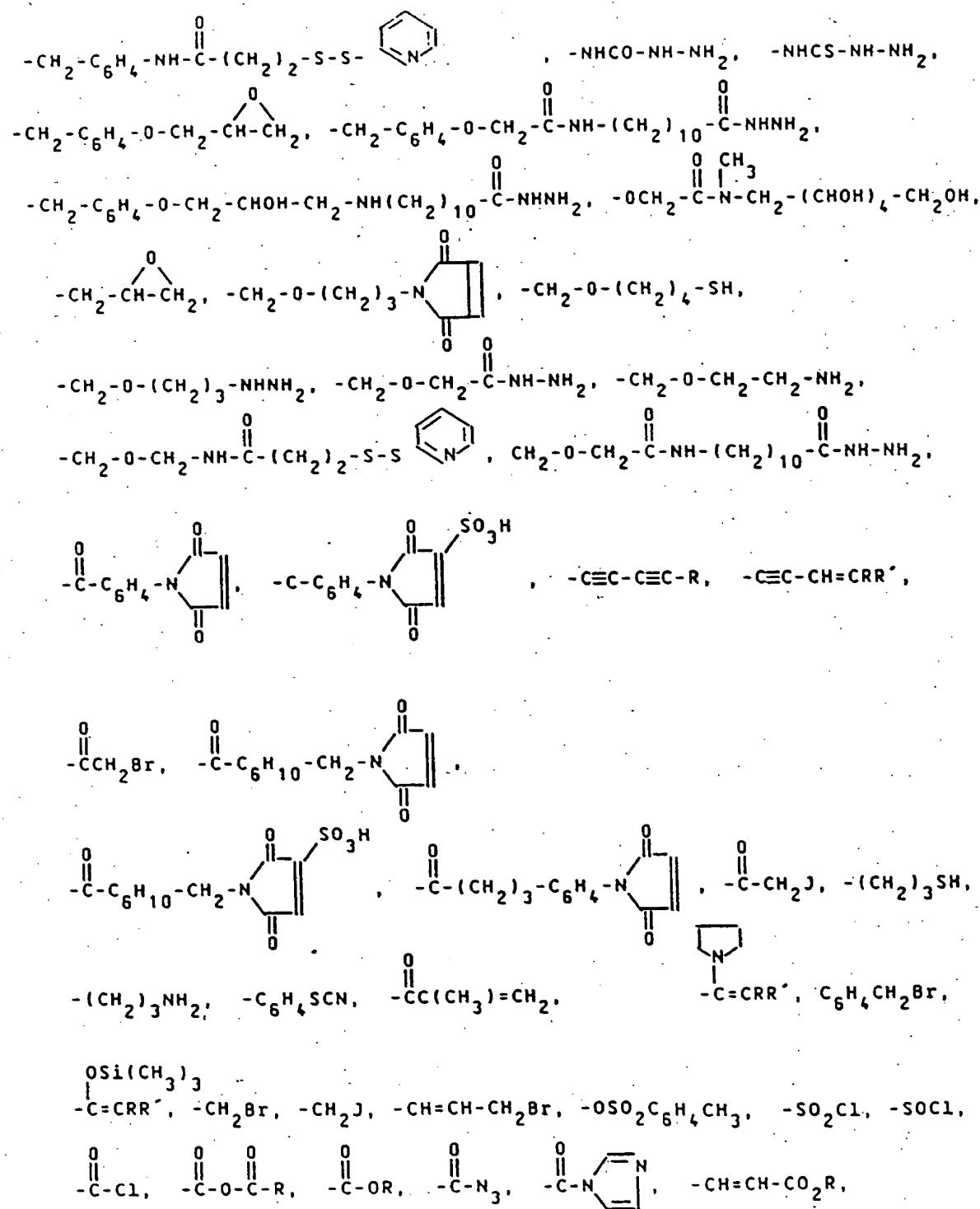
-5-

Die in R¹ bzw. R² enthaltene Alkylengruppe kann geradkettig, verzweigt, cyclisch, aliphatisch, aromatisch oder arylaliphatisch sein und bis zu 20 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige Mono- bis Hexamethylengruppen sowie C₁-C₄-Alkylenphenylgruppen. Enthält die Alkylengruppe eine Phenoxygruppe, so ist diese bevorzugt p-ständig über eine Methylengruppe an die -CH-Gruppe des Grundgerüstes der Verbindung der allgemeinen Formel I gebunden.

Bevorzugte funktionelle Gruppen, die sich am Ende der R¹- bzw. R²-Alkylengruppe befinden, sind beispielsweise die Benzylester-, Ethylester-, t-Butylester-, Amino-, C₁-C₆-Alkylamino-, Aminocarbonyl-, Hydrazino-, Hydrazinocarbonyl-, Maleimido-, Methacrylamido-, Methacryloylhydrazinocarbonyl-, Maleimidamidocarbonyl-, Halogeno-, Mercapto-, Hydrazinotrimethylenhydrazinocarbonyl-, Aminodimethylenamidocarbonyl-, Bromcarbonyl-, Phenylendiazonium-, Isothiocyanat-, Semicarbazid-, Thiosemicarbazid-Gruppe.

Zur Verdeutlichung seien einige ausgewählte R¹- bzw. R²-Substituenten aufgeführt:

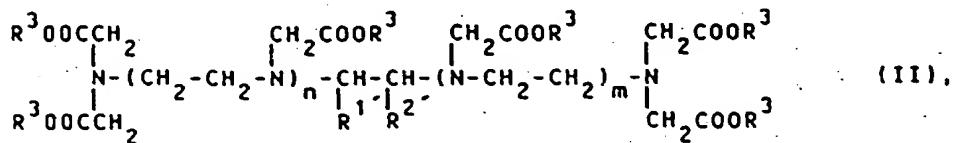




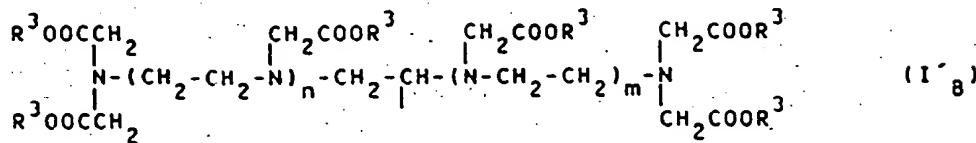
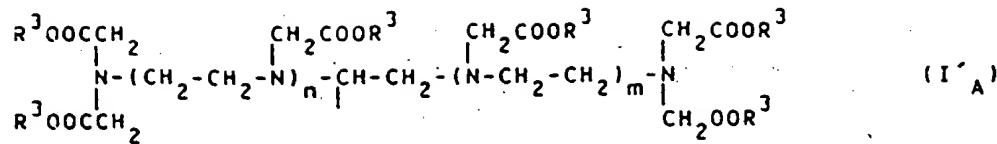
wobei R und R' gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, einen gesättigten oder ungesättigten gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierten C₁-C₂₀-Alkylrest oder eine Phenylgruppe stehen.

Wenn nicht alle aziden Wasserstoffatome durch das Zentralion substituiert werden, können ein, mehrere oder alle verbleibenden Wasserstoffatom(e) durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren ersetzt sein. Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morphin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexbildner erfolgt durch Verseifung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin n und m die oben genannte Bedeutung haben, R¹ und R² verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls Imino-, Phenyleneoxy-, Phenlenimino-, Amido-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₀-C₂₀-Alkylengruppe, die am Ende ein zweites Molekül der allgemeinen Formel I^A oder I^B.



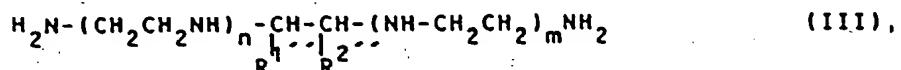
oder eine funktionelle Gruppe aufweist.

stehen.

und R³ einen C₁-C₆-Alkylrest darstellt.

Die Verseifung erfolgt nach dem dem Fachmann bekannten Verfahren; beispielsweise im Falle von Tert.-butyl-estern mit Hilfe von Trifluoressigsäure.

Die Herstellung der Edukte erfolgt durch Alkylierung von monosubstituierten Polyaminen der allgemeinen Formel III.



worin n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 und 4

und R^1 und R^2 jeweils für ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten, der in R^1 bzw. R^2 umgewandelt werden kann.

stehen, mit der Maßgabe, daß n und m zusammen nicht mehr als 4 ergeben, daß die Substituenten R^1 und R^2 verschieden sind und einer für ein Wasserstoffatom und der andere für einen Substituenten, der in R^1 bzw. R^2 umgewandelt werden kann, steht.

mit einem Ester der allgemeinen Formel IV



worin Hal für Chlor, Brom oder Jod steht.

und R^3 die für die allgemeine Formel II angegebene Bedeutung hat.

Die Umsetzung erfolgt in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid in Gegenwart eines Saurefängers, wie zum Beispiel tertiäres Amin (zum Beispiel Triethylamin, Trimethylamin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5 Diazabicyclo [4.3.0] nonen-5[DBN], 1,5 Diazabicyclo [5.4.0] undecen-5), Alkali-, Erdalkalcarbonat oder -hydrogencarbonat (zum Beispiel Natrium-, Magnesium-, Calcium-, Barium-, Kalium-carbonat und -hydrogen-carbonat) bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 0°C und 50°C.

Die Synthese von Dimeren, d.h. von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin die in R¹ und R² enthaltene C₀-C₂₀-Alkylengruppe an ein zweites Molekül der allgemeinen Formel I_A oder I_B gebunden ist, erfolgt nach literaturbekannten Verfahren, zum Beispiel über eine Additions/Eliminierungs-Reaktion eines Amins mit einer Carbonylverbindung (zum Beispiel Säurechlorid, gemischtes Anhydrid, aktiverter Ester, Aldehyd); zweier aminsubstituierter Ringe mit einer Dicarbonylverbindung (zum Beispiel Oxalychlorid, Glutardialdehyd); zweier Ringe, die je eine nukleophile Gruppe aufweisen, mit einer zwei Fluchtgruppen tragenden Alkylenverbindung oder im Falle terminaler Acetyle durch oxidative Kupplung (Cadiot, Chodkiewicz in Viehe "Acetylenes", 537-647, Marcel Dekker, New York, 1969).

Die die beiden Molekühlften verknüpfende Kette kann anschließend durch Folgereaktionen modifiziert werden (zum Beispiel Hydrierung).

Als Substituenten R¹ bzw. R² sind unter anderem Hydroxy- und Nitrobenzyl-, Hydroxy- und Carboxyalkyl- sowie Thioalkylreste mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen geeignet. Sie werden nach dem Fachmann bekannten Literaturverfahren (Chem.-Pharm. Bull. 33,674 (1985), Compendium of Org. Synthesis Vol. 1-5, Wiley and Sons, Inc.) in die gewünschten Substituenten (zum Beispiel mit der Amino-, Hydrazino-, Hydrazinocarbonyl-, Methacryloylhyclazinocarbonyl-, Maleimidamido-carbonyl-, Halogeno-, Halogenocarbonyl-, Mercaptogruppe als funktioneller Gruppe) umgewandelt, wobei im Falle des Nitrobenzylrestes zunächst eine katalytische Hydrierung (zum Beispiel nach P.N. Rylander, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press 1967) zum Aminobenzylderivat vorgenommen werden muß.

Beispiele für die Umwandlung von an aromatische oder aliphatische Reste gebundenen Hydroxy- oder Aminogruppen sind die in wasserfreien, aprotischen Lösungs-

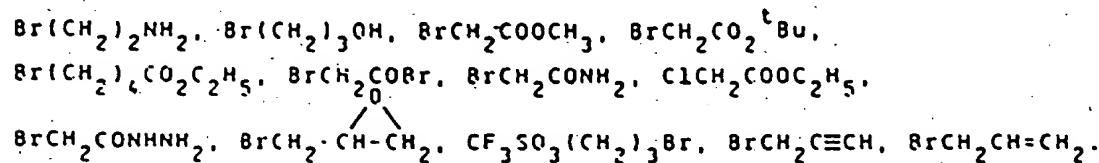
-11-

mitteln wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder Dimethylsulfoxid in Gegenwart eines Säurefangs wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Natriumhydrid oder Alkali- oder Erdalkalcarbonaten wie zum Beispiel Natrium-, Magnesium-, Kalium, Calciumcarbonat bei Temperaturen zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise jedoch zwischen 20 °C und 60 °C, durchgeführten Umsetzungen mit einem Substrat der allgemeinen Formel V

Z-L-Fu (V).

worin Z für ein Nucleofug wie z.B. Cl, Br, J, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3$, oder CF_3SO_3 , L für einen aliphatischen, aromatischen, arylaliphatischen, verzweigten, geradkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und Fu für die gewünschte endständige funktionelle Gruppe, gegebenenfalls in geschützter Form, stehen (DE-OS 34 17 413).

Als Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel V seien genannt



Umwandlungen von Carboxy-Gruppen können zum Beispiel nach der Carbodimid-Methode (Fieser, Reagents for Organic Syntheses 10, 142) über ein gemischtes Anhydrid [Org. Prep. Proc. Int. 7, 215 (1975)] oder über einen aktivierten Ester (Adv. Org. Chem. Part B, 472) durchgeführt werden.

Die Herstellung der als Ausgangssubstanzen benötigten Amine der allgemeinen Formel III erfolgt analog literaturbekannten Methoden (zum Beispiel Canad. Patent No. 1.178.951, Eur. I. Med. Chem.-Chim. Ther. 1985, 20, 509 und 1986, 21, 333), indem man von Aminosäuren ausgeht, die in gegebenenfalls ethylenaminsubstituierte (zum Beispiel mit N-(2-Aminoethyl)-carbaminsaurebenzylester) Amide überführt und anschließend zu den gewünschten Aminen (vorzugsweise mit Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid) reduziert werden.

Will man Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R¹ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms synthetisieren, so ist es notwendig, vor der Reduktion ein derartiges Amid durch Umsetzung mit zum Beispiel Ethyloxamat in einem polaren Lösungsmittel wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid oder Dimethoxyethan bei einer Temperatur zwischen 50°C und 250°C, vorzugsweise 70°C bis 150°C (gegebenenfalls in einem Druckbehälter) an der α-Aminogruppe zu substituieren, so daß man ein 3-Aza-2-oxo-glutarsäurediamid-Derivat als Zwischenprodukt erhält.

Die so erhaltenen komplexbildenden Liganden (sowie die Komplexe) können auch a Bio- oder Makromoleküle geknüpft sein, von denen bekannt ist, daß sie sich in dem zu untersuchenden Organ oder Organteil besonders anreichern. Solche Moleküle sind beispielsweise Enzyme, Hormone, Zucker, Dextrane, Lektine, Porphyrine, Bleomycine, Insulin, Prostaglandine, Steroidhormone, Aminozucker, Aminosäuren, Peptide wie Polylysin, Proteine (wie zum Beispiel Immunoglobuline und monoklonale Antikörper) oder Lipide (auch in Form von Liposomen). Besonders hervorzuheben sind Konjugate mit Albuminen, wie Humanserumalbumin, Antikörpern, wie z.B. Beispiel monoklonale für tumorassoziierte Antigene spezifische Antikörper, Antimyosin oder Cholsäure. Anstelle von Biomolekülen können auch geeignete synthetische Polymere wie Polyethylenimine, Polyamide, Polyharnstoffe, Polyether und Polythioharnstoffe angeknüpft werden. Die hieraus gebildeten pharmazeutischen Mittel eignen sich beispielsweise zur Anwendung in der Tumor- und Infarkt Diagnostik sowie Tumortherapie. Als monoklonale Antikörper (zum Beispiel Natur 256, 495, 1975), die gegenüber den polyklonalen Antikörpern die Vorteile haben, daß sie spezifisch für eine antigene Determinante sind, eine definierte Bindungsaffinität besitzen, homogen sind (damit wird ihre Reindarstellung wesentlich einfacher) und die in Zellkulturen in großen Mengen herstellbar sind, kommen für die Konjugation insbesondere solche infrage, die gegen überwiegend zellmembranständige Antigene gerichtet sind. Als solche sind zum Beispiel für die Tumordarstellung monoklonale Antikörper bzw. deren Fragmente Fab und F(ab')₂ geeignet, die zum Beispiel spezifisch sind für humane Tumore des Gastrointestinaltraktes, der Brust, der Leber, der Blase, der Keimdrüsen und von Melanomen (Cancer Treatment Repts. 58, 317, 1984, Bio Sci 34, 150, 1984) oder gegen Carcinoembryonales Antigen (CEA), Humanes Choriogonadotropin (β-HCG) oder andere tumorständige Antigene, wie Glycoproteine, gerichtet sind. (New Engl. J. Med.

- 13 -

298, 1384, 1973, US-P 4,331,647). Geeignet sind unter anderem auch Anti-Myosin, Anti-Insulin- und Anti-Fibrin-Antikörper (US-P 4,030,945).

Für Leberuntersuchungen und die Gallenblasen-Diagnostik beziehungsweise für die Tumordiagnostik eignen sich sowohl die monomeren Komplexe als auch Konjugate oder Einschlußverbindungen mit Liposomen (die beispielsweise als unilamellare oder multilamellare Phosphatidylcholin-Cholesterol-Vesikel eingesetzt werden).

Die nach dem Stand der Technik bekannten Bindungen von zum Beispiel Radioisotopen an Immunglobuline und deren Fragmente sind mit dem Nachteil mangelnder Stabilität der markierten Antikörper-Konjugate bzw. mangelnder Spezifität (zum Beispiel infolge der Verwendung eines Diethylentriaminpentaaessigsäure = DTPA-Anhydrids) behaftet (zum Beispiel Diagnostic Imaging 84, 56; Science 230, 613, 1983; Cancer Drug Delivery 1, 125, 1984).

Die Konjugatbildung nach vorliegender Erfindung erfolgt dagegen über die am Ende der C_0-C_{20} Alkylengruppe des Substituenten R¹ bzw. R² sich befindliche funktionelle Gruppe, wie sie weiter oben definiert ist. Es können bei der Konjugatbildung der Säuren mit Bio- oder Makromolekülen mehrere Säurereste an diese gebunden werden. In diesem Fall kann jeder Säurerest ein Zentralion tragen.

Die Kopplung an die gewünschten Makromoleküle erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden, wie sie zum Beispiel in Rev. Roum. Morphol. Embryol. Physiol., Physiologie 1961, 18, 241 und J. Pharm. Sci. 68, 79 (1979) beschrieben sind, beispielsweise durch Reaktion der nucleophilen Gruppe eines Makromoleküls, wie der Amino-, Phenol-, Sulfhydryl-, Aldehyd- oder Imidazol-Gruppe mit einem aktivierten Derivat des Komplexbildners. Als aktivierte Derivate kommen beispielsweise Monoanhydride, Saurechloride, Saurehydrazide, gemischte Anhydride (siehe zum Beispiel G.E. Krejcarek und K.L. Tucker, Biochem., Biophys. Res. Commun. 1977, 581), aktivierte Ester, Nitrene oder Isothiocyanate in Betracht. Umgekehrt ist es auch möglich, ein aktiviertes Makromolekül mit der Komplexbildenden Säure umzusetzen. Zur Konjugation mit Proteinen bietet sich auch Substituenten zum Beispiel der Struktur $C_6H_4N_2$, $C_6H_4NHCOCH_3$, C_6H_4NHCS oder $C_6H_4GCH_2CO$ an.

ERSATZBLATT

- 14 -

Im Falle der Antikörper-Konjugate darf die Bindung des Antikörpers an den Komplexbildner (bzw. an den Metallkomplex; die Herstellung des Metall-Komplex-Konjugats kann sowohl in der Reihenfolge Komplexbildner, Komplexbildner-Konjugat, Endprodukt als auch in der Reihenfolge Komplexbildner, Metall-Komplex, Endprodukt erfolgen) nicht zum Verlust oder zur Verminderung der Bindungsaffinität und Bindungsspezifität des Antikörpers zum Antigen führen. Dies kann entweder durch Bindung an den Kohlenhydrat-Anteil im Fc-Teil des Glycoproteins bzw. in den Fab oder Fab'-₂-Fragmenten oder durch Bindung an Schwefelatome des Antikörpers bzw. der Antikörper-Fragmente erfolgen.

Im ersten Fall muß zunächst eine oxidative Spaltung von Zuckereinheiten zur Generation kopplungsfähiger Formylgruppen durchgeführt werden. Diese Oxidation kann auf chemischem Wege mit Oxidationsmitteln wie zum Beispiel Perjodsäure, Natriummetaperjodat oder Kaliummetaperjodat nach literaturbekannten Methoden (zum Beispiel J. Histochem and Cytochem. 22, 1084, 1974) in wäßriger Lösung in Konzentrationen von 1 bis 100, vorzugsweise 1 bis 20 mg/ml, und einer Konzentration des Oxidationsmittels zwischen 0,001 bis 10 mMol, vorzugsweise 1 bis 10 mMol in einem pH-Bereich von ca. 4 bis 8 bei einer Temperatur zwischen 0 bis 37°C und einer Reaktionsdauer zwischen 15 Minuten und 24 Stunden vorgenommen werden. Auch auf enzymatischem Wege kann die Oxidation, beispielsweise mit Hilfe von Galactoseoxidase in einer Enzymkonzentration von 10-100 Einheiten/ml, einer Substratkonzentration von 1 bis 20 mg/ml, bei einem pH-Wert von 5 bis 8, einer Reaktionsdauer von 1 bis 8 Stunden und einer Temperatur zwischen 20 und 40 °C, durchgeführt werden (zum Beispiel J. Biol. Chem. 234, 445, 1959).

An die durch Oxidation generierten Aldehyde werden Komplexbildner (oder Metallkomplexe, siehe oben) mit geeigneten funktionellen Gruppen wie zum Beispiel Hydrazin, Hydrazid, primäres Amin, Hydroxylamin, Phenylhydrazin, Semicarbazid und Thiosemicarbazid durch Reaktion zwischen 0 - 37 °C, bei einer Reaktionsdauer von 1 bis 65 Stunden, einem pH-Wert zwischen ca. 5,5 und 8, einer Antikörperkonzentration von 0,5 bis 20 mg/ml und einem molaren Verhältnis des Komplexbildners zum Antikorperaldehyden von 1:1 bis 1000:1 gebunden. Die anschließende Stabilisierung des Konjugates erfolgt durch Reduktion der Doppelbindung, z.B. mit Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid; das Reduktionsmittel wird dabei in einem 10 bis 100fachen Überschuß verwendet (zum Beispiel J. Biol. Chem. 254, 4359, 1979).

ERSATZBLATT

- 15 -

Die zweite Möglichkeit der Bildung von Antikörper-Konjugaten geht aus von einer schonenden Reduktion der Disulfid-Brücken des Immunoglobulin-Moleküls; hierbei werden die empfindlicheren Disulfid-Brücken der H-Ketten des Antikörper-Moleküls gespalten, während die S-S-Bindungen der Antigen-bindenden Region intakt bleiben, so daß praktisch keine Verminderung der Bindungsaffinität und -spezifität des Antikörpers eintritt (Biochem. 18, 2226, 1979, Handbook of Experimental Immunology, Vol. 1, Second Edition, Blackwell Scientific Publications. London 1973, Chapter 10). Diese freien Sulfhydryl-Gruppen der intra-H-Ketten Regionen werden dann mit geeigneten funktionellen Gruppen von Komplexbildnern oder Metallkomplexen bei 0 bis 37 °C, einem pH-Wert von ca. 4 bis 7, und einer Reaktionsdauer von 3 bis 72 Stunden unter Ausbildung einer kovalenten Bindung, die die Antigen-Bindungsregion des Antikörpers nicht beeinflußt, umgesetzt. Als geeignete reaktive Gruppen seien beispielsweise genannt: Halogenalkyl-, Halogenacetyl-, p-Mercuribenzoatgruppen sowie Gruppen, die einer Michael-Additions-Reaktion, wie zum Beispiel Maleinimide, Methacrylogruppen (zum Beispiel J. Amer. Chem. Soc. 101, 3097, 1979), zu unterwerfen sind.

Es können auch Bindungen nicht-kovalenter Art zur Kopplung genutzt werden, wobei sowohl ionische als auch van der Waals- und Wasserstoffbrücken-Bindungen in wechselnden Anteilen und Stärke (Schlüssel-Schloß-Prinzip) zur Bindung beitragen können (zum Beispiel Avidin-Biotin, Antikörper-Antigen). Auch Einschlußverbindungen (host-guest) kleinerer Komplexe in größere Cavitäten beim Makromolekül sind möglich.

Das Kopplungsprinzip besteht darin, zunächst ein bifunktionelles Makromolekül herzustellen, indem man entweder ein gegen ein Tumorantigen gerichtetes Antikörper-Hybridom mit einem gegen einen erfundungsgemäßen Komplex gerichtetes zweiten Antikörper-Hybridom fusioniert oder die beiden Antikörper chemisch über einen Linker (beispielsweise in der im J. Amer. Chem. Soc. 101, 3097 (1979) an-gegebenen Weise) miteinander verknüpft oder den gegen das Tumorantigen gerichteten Antikörper, gegebenenfalls über einen Linker, an Avidin (bzw. Biotin) bindet [D.J. Hnatowich et al., J. Nucl. Med. 28, 1294 (1987)]. Anstelle der Antikörper können auch ihre entsprechenden F(ab)-bzw. F(ab')₂-Fragmente verwendet werden. Für die pharmazeutische Anwendung injiziert man zunächst das bifunktionelle Makromolekül, das sich am Zielort anreichert, und dann im Zeit-

lichen Abstand die erfundungsgemäße Komplexverbindung [gegebenenfalls an Biotin (bzw. Avidin) gebunden], die in-vivo am Zielort angekoppelt wird und dort ihre diagnostische oder therapeutische Wirkung entfalten kann. Darüberhinaus können sich auch andere Kopplungsmethoden wie beispielsweise das in Protein Tailoring Food Med. Uses [Am. Chem. Soc. Symp.] (1985), 349, beschriebene "Reversible Radiolabeling" zur Anwendung kommen.

Eine zur Herstellung von Konjugaten von sowohl Antikörper- als auch Antikörper-fragmenten besonders gut geeignete Methode ist die Kopplung an einer Festphase. Hierbei wird der Antikörper oder das entsprechende F(ab)₂-Fragment an eine stationäre Phase (zum Beispiel einen Ionenaustauscher) gebunden, die sich in einer temperierbaren mit Zu- und Abfluß versehenen Säule befindet. Zur Oxidation im Fc-Teil des Antikörpers muß die Säule durch Umhüllung vor Lichteinfall geschützt werden; zur Reduktion von Disulfidbrücken (zum Beispiel bei der Generierung von Fab-Fragmenten) muß unter Argon als Schutzgas gearbeitet werden können. Der eigentliche Kopplungsvorgang verläuft dann wie folgt:

Nach Spülen der Säule mit einem geeigneten Puffer wird als Eluent eine Lösung eingesetzt, die reaktive Gruppen am gebundenen Protein erzeugt (zum Beispiel Perjodat-Lösung zur Erzeugung von Aldehyd-Gruppen im Fc-Teil von monoklonalen Antikörpern oder Mercaptoethylamin-Lösung zur Herstellung von Sulfhydrylgruppen in Fragmenten). Nachdem die Reaktionslösung den vorherigen Eluenten vollständig verdrängt hat, stoppt man den Durchfluß für eine zur vollständigen Umsetzung ausreichende Zeit, spült anschließend ausreichend mit Puffer, zieht dann eine Lösung mit dem Kopplungspartner (zum Beispiel dem Hydrazid oder Dithiopyridyl-Derivat eines Komplexbildners oder eines Komplexes) auf und stoppt den Durchfluß wieder ausreichend lange. Statt den Durchfluß für längere Zeit zu stoppen, kann man auch eine sogenannte recycle-Schaltung verwenden; hierbei wird das die Säule verlassende Eluat mittels einer Schleifenschaltung direkt wieder auf die Säule gepumpt. Man erzielt hierbei wegen der besseren Durchmischung wesentlich kürzere Reaktionszeiten und bessere Ausbeuten. Danach folgt wieder eine Spülung mit Puffer-Lösung. Ist ein freier Komplexbildner der Kopplungspartner, wird in einem weiteren Zyklus mit einer Lösung des gewünschten Metallsalzes (zum Beispiel einer Citratlösung) sowie anschließendem Spülgang komplexiert. Schließlich eluiert man das Konjugat mit einem pH- oder Salzgradiente-

ERSATZBLATT

enten. Anschließend wird, gegebenenfalls nach Entsalzen, lyophilisiert. Nach Aquilibrieren mit Pufferlösung ist die Säule für den nächsten Kopplungsgang bereit.

Diese Methode ist sowohl zur Darstellung sehr kleiner als auch sehr großer Mengen an Konjugat den herkömmlichen Verfahren sowohl in Geschwindigkeit als auch an Ausbeute weit überlegen und erlaubt auch die kontinuierliche Herstellung von Konjugaten; dies ist die Voraussetzung für eine wirtschaftliche Produktion größerer Mengen.

Die so gebildeten Verbindungen werden anschließend vorzugsweise chromatographisch über Ionenaustauscher auf einer Fast-Protein-Liquid-Chromatography-Anlage gereinigt.

Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms stellen Komplexbildner dar. Sie können isoliert und gereinigt werden oder ohne Isolierung in Metallkomplexe der allgemeinen Formel I mit mindestens zwei der Substituenten X in der Bedeutung eines Metallionenäquivalents überführt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Metallkomplexe erfolgt in der Weise, wie sie in der Patentschrift DE-OS 34 01 052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 38, 39, 42-44, 49, 57-83 in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge der komplexbildenden Säure der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene azide Wasserstoffatome von Säuregruppen durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium oder Lithium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin.

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wässriger Lösung oder Suspension so viel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingeengt werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol und anderen), niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

Enthalten die sauren Komplexverbindungen mehrere freie azide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

Dies kann beispielsweise geschehen, indem man die komplexbildende Säure in wässriger Suspension oder Lösung mit dem Oxid oder Salz des das Zentralion liefernden Elements und der Hälfte der zur Neutralisation benötigten Menge einer organischen Base umsetzt, das gebildete Komplexsalz isoliert, es gewünschtenfalls reinigt und dann zur vollständigen Neutralisation mit der benötigten Menge an-organischer Base versetzt. Die Reihenfolge der Basenzugabe kann auch umgekehrt werden.

Die Konjugate aus Antikörper und Komplex werden vor der in-vivo Anwendung nach Inkubation mit einem schwachen Komplexbildner, wie zum Beispiel Natriumcitrat, Natrium-Ethylendiamintetraessigsäure dialysiert, um schwachgebundene Metallatome zu entfernen.

Im Falle der Verwendung von Radioisotope enthaltenden Komplexverbindungen kann deren Herstellung nach den in "Radiotracers for Medical Applications", Volume 1, CRC-Press, Boca Raton, Florida beschriebenen Methoden vorgenommen werden.

19-

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in wässrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), geringe Zusätze von Komplexbildnern (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure) oder, falls erforderlich, Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder, falls erforderlich, Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure.

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoffen (zum Beispiel Methylcellulose, Lactose, Mannit) und/oder Tensid(en) (zum Beispiel Lecithine, Tween^(R), Myrij^(R) und/oder Aromastoff(en)) zur Geschmackskorrektur (zum Beispiel ätherischen Ölen) gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel auch ohne Isolierung der Komplexsalze herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Salze und Salzlösungen praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexsalzes.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise 1µMol - 1 Mol/l des Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen von 0,001 - 5 mMol/kg dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung

1. für die NMR- und Röntgen-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit den Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 57-83;
2. für die Radiodiagnostik und Radiotherapie in Form ihrer Komplexe mit den Radionukliden der Elemente mit den Ordnungszahlen 27, 29, 31, 32, 38, 39, 43, 49, 62, 64, 70 und 77.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach oraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Die gute Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch die Körperflüssigkeit auszugleichen, das heißt NMR-Diagnostika müssen 100 - 1000fach besser wasserlöslich sein als für die NMR-Spektroskopie. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität in-vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in-vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen nicht kovalent gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von 0,001 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0,005 - 0,5 mMol/kg, dosiert. Details der Anwendung werden zum Beispiel in H.J. Weinmann et al., Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984) diskutiert.

Besonders niedrige Dosierungen (unter 1 mg/kg Körpergewicht) von organspezifischen NMR-Diagnostika sind zum Beispiel zum Nachweis von Tumoren und von Herzinfarkt einsetzbar.

Ferner können die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen vorteilhaft als Suszeptibilitäts-Reagenzien und als shift-Reagenzien für die in-vivo NMR-Spektroskopie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind aufgrund ihrer günstigen radioaktiven Eigenschaften und der guten Stabilität der in ihnen enthaltenen Komplexverbindungen auch als Radiodiagnostika geeignet. Details ihrer Anwendung und Dosierung werden z.B. in "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida beschrieben.

Eine weitere bildgebende Methode mit Radioisotopen ist die Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z.B. ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co und ^{68}Ga verwendet. (Heiss, W.D., Phelps, M.E., Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in der Radioimmunotherapie verwendet werden. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Menge und Art des verwendeten radioaktiven Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzwellige Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Die Spezifität des verwendeten Antikörpers ist dabei von entscheidender Bedeutung, da unspezifisch lokalisierte Antikörperkonjugate zur Zerstörung von gesundem Gewebe führen.

Der Antikörper bzw. das Antikörper-Fragment des erfindungsgemäßen Antikörper-Metall-Komplexes dient dazu, den Komplex immunspezifisch für das betreffende Antigen an das Zielorgan zu transportieren, wo das wegen seiner zelltötenden Eigenschaften ausgewählte Metallion Strahlen emittieren kann, die die Zellen lethal schädigen. Geeignete β -emittierende Ionen sind, zum Beispiel ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga und ^{73}Ga . Geeignete geringe Halbwertszeiten aufweisende α -emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi und ^{214}Bi , wobei ^{212}Bi bevorzugt ist. Ein geeignetes Photonen- und Elektronen-emittierendes Ion ist ^{158}Gd , das aus ^{157}Gd durch Neutroneneinfang erhalten werden kann.

Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder

physiologischer Kochsalzlösung und zusammen mit einem anderen Protein wie zum Beispiel Human Serum Albumin verabreicht werden. Die Dosierung ist dabei abhängig von der Art der zellulären Störung, dem benutzten Metallion und der Art der bildgebenden Methode.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel werden parenteral, vorzugsweise i.V. appliziert.

Details der Anwendung von Radiotherapeutika werden z. B. in R.W. Kozak et al., TIBTEC, Oktober 1986, 262 diskutiert.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind hervorragend als Röntgenkontrastmittel geeignet, wobei besonders hervorzuheben ist, daß sich mit ihnen keine Anzeichen der von den jodhaltigen Kontrastmitteln bekannten anaphylaxieartigen Reaktionen in biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen erkennen lassen. Besonders wertvoll sind sie wegen der günstigen Absorptionseigenschaften in Bereichen höherer Röhrenspannungen für digitale Subtraktionsmethoden.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Analogie zu zum Beispiel Meglumin-Diatrizoat in Mengen von 0,1 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0,25 - 1 mMol/kg, dosiert.

Details der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln werden zum Beispiel in Barke, Röntgenkontrastmittel, G. Thieme, Leipzig (1970) und P. Thurn, E. Bücheler - "Einführung in die Röntgendiagnostik", G. Thieme, Stuttgart, New York (1977) diskutiert.

Insgesamt ist es gelungen, neue Komplexbildner, Metallkomplexe und Metallkomplexsalze zu synthetisieren, die neue Möglichkeiten in der diagnostischen und therapeutischen Medizin erschließen. Vor allem die Entwicklung neuartiger bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik läßt diese Entwicklung wünschenswert erscheinen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I' können auch als Haptene zur Herstellung von Antikörpern benutzt werden. Details der Anmeldung von Haptenen zur Herstellung von Antikörpern werden z. B. in S. Sell, Immunology, Immunopathology and Immunity, 372, Harper and Row Publ., 3rd ed. beschrieben.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

Beispiel 1

a) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert-butyl)-diester

15,31 g (0,064 Mol) 4-Hydroxybenzyl-1,2-ethan-diamin als Dihydrochlorid und 71,14 g (0,71 Mol) Kaliumhydrogencarbonat werden in 380 ml Dimethylformamid (getrocknet über Natriumhydrid) vorgelegt und bei 35°C 50 g (0,26 Mol) Bromessigsäure-tert.-butylester in 80 ml Dimethylformamid zugetropft. Man röhrt noch weitere 2,5 Stunden bei 35°C, wonach kein Ausgangsprodukt mehr dünnschichtchromatographisch nachzuweisen ist. Man filtriert von ausgefallenem Kaliumbromid ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Einengen wird der Etherextrakt über eine Kieselgelsäule von unumgesetzten Bromessigsäure-tert.-butylester gereinigt. Man erhält 24,8 g (63% der Theorie) eines farblosen Öls.

Analyse

Ber.:	C 63,64	H 8,73	N 4,49	O 23,12
Gef.:	C 63,78	H 8,69	N 4,41	

ERSATZBLATT

b) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-benzyloxycarbonylaminopropoxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

1,0 g (1,61 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 1a) werden mit 53 mg NaH (80%ig in Paraffin) (1,77 mMol) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zusammengegeben und dazu langsam 440 mg N-(3-Brompropyl)-carbaminsäurebenzylester in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird eingeeignet und über eine Kieselgelsäule vom Paraffinöl abgetrennt. Man erhält nach Abdampfen des Lösungsmittels 920 mg (70.2% der Theorie) farbloses Öl.

Analyse

Ber.:	C 64.92	H 8.29	N 5.16	O 21.61
Gef.:	C 64.99	H 8.20	N 5.07	

c) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-aminopropoxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

0,92 g (1,13 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-benzyloxycarbonylaminopropoxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert-butyl)-diester (Beispiel 1b) (1,13 mMol) werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 500 mg 10% Palladium-Kohle hydriert, bis keine weitere H₂-Aufnahme erfolgt. Danach wird vom Katalysator abfiltriert. Das zurückbleibende farblose Öl wiegt 680 mg (74 % der Theorie)

Analyse

Ber.:	C 63,59	H 9,04	N 6.180	21,17
Gef.:	C 63,43	H 8.99	N 6.15	

ERSATZBLATT

d) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-(maleimido)-propoxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

6,5 g 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-aminopropoxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 1c) (9,4 mMol) in 200 ml trockenem Methylenchlorid werden mit einer Lösung von 920 mg (9,4 mMol) Maleinsäureanhydrid in 50 ml Methylenchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach fügt man 1,27 g (9,4 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol und 2,13 g (10,34 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Nach 2 Tagen filtriert man von ausgeschiedenem Harnstoff ab und reinigt das Produkt durch präparative Mittledruckchromatografie (Methylenchlorid/Ether)
Ausbeute: 3,89 g (80% der Theorie)

Analyse

Ber.:	C 63.22	H 8.09	N 5.52	O 23.15
Gef.:	C 63.19	H 8.15	N 5.41	

e) 3,6-Diaza-3,6-bis-(carboxymethyl)-4-[4-(3-(maleimido)-propoxy)-benzyl]-suberinsäure

2,4 g (9,2 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-(maleimido)-propoxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 1d) werden in 35 ml Trifluoressigsäure gelöst und bei Raumtemperatur 36h gerührt. Man entfernt die Trifluoressigsäure zur Hälfte im Vakuum und gießt die verbleibende Lösung in 100 ml trockenen Diethylether. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 1,45 g (85%) eines weißen kristallinen Pulvers.
Schmelzpunkt > 145° (Zersetzung)

Analyse

Ber.:	C 53.82	H 5.45	N 7.84	O 32.86
Gef.:	C 53.89	H 5.41	N 7.85	

Gadolinium-Komplex

Man löst 7,25 g (13,55 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(carboxymethyl)-4-[4-(3-(maleimido)-propoxy)-benzyl]-suberinsäure in 120 ml 0,1 n Ammonacetat/Wasser und versetzt langsam mit 14 ml einer 1n Gadoliniumacetat-Lösung in Wasser. Nach 15 Minuten stellt man mit 0,1 n Ammoniaklösung den pH auf ca. 7.5-8, erhitzt 15 Min. auf 60° C und zentrifugiert dann ab. Der Überstand liefert nach Gefrieretrocknung 9,35 g weiße kristalline Masse (99% der Theorie)

Analyse

Ber.:	C 41.79	H 3.79	N 6.09	O 25.51	Gd 22.79
Gef.:	C 41.77	H 3.76	N 6.11		Gd 22.55

Gd (Atomabsorptionsspektroskopie = AAS): 22.72%

Ersatzblatt

-28-

Natriumsalz des Gadoliniumkomplexes

Der wie vorstehend beschrieben erhaltene Komplex (3,63 g; 5,26 mMol) wird in der 10-fachen Menge Wasser gelöst und mittels einer Mikrobürette mit 5,26 ml einer 1 n Natronlauge versetzt.

Nach Gefriergetrocknung liegen 3,74 g weißer Kristalle vor.

Analyse:

Ber.: C 40,44 H 3,67 N 5,89 O 24,69 Gd 22,06 Na 3,22

Gef.: C 40,32 H 3,60 N 5,95 O Gd 21,81 Na 3,33

N-Methyl-D-Glucaminsalz des Gadoliniumkomplexes

7,85 g (11,38 mMol) des Gadoliniumkomplexes werden, gelöst in 80 ml Wasser, mit 2,22 g (11,38 mMol) N-Methyl-D-Glucamin unter Rühren portionsweise versetzt.

Nach vollständigem Auflösen der Base wird gefriergetrocknet.

Es bleiben 10,0 g einer farblosen kristallinen Verbindung zurück.

Analyse:

Ber.: C 42,07 H 4,89 N 6,53 O 28,92 Gd 17,76

Gef.: C 42,12 H 4,77 N 6,59 O Gd 17,77

Morpholin-salz des Gadoliniumkomplexes

5,13 g (7,43 mMol) des Gadoliniumkomplexes werden, in 50 ml Wasser gelöst, mit 6,4 g einer Lösung, die 10 Gewichtsprozent an Morpholin enthält, versetzt und anschließend gefriergetrocknet. Man erhält 5,76 g farbloser Kristalle.

Analyse:

Ber.: C 43,34 H 4,41 N 7,22 O 24,74 Gd 20,26

Gef.: C 43,40 H 4,32 N 7,41 O Gd 20,22

ERSATZBLATT

-23-

Analog der Vorschrift zur Herstellung des Gadoliniumkomplexes erhält man den

Yttrium-Komplex

Ber.: C 46.31 H 4.21 N 6.75 O 28.28 Y 14.45

Gef.: C 46.45 H 4.19 N 6.78 O Y 14.07

Ytterbium-Komplex

Ber.: C 40,86 H 3.71 N 5.96 O 24.95 Yb 24.53

Gef.: C 40.83 H 3.81 N 5.87 O Yb 24.41

Samarium-Komplex

Ber.: C 42,21 H 3.84 N 6.16 O 25.77 Sm 22.02

Gef.: C 42.17 H 3.82 N 6.05 O Sm 22.13

Praseodym-Komplex

Ber.: C 42.81 H 3.89 N 6.24 O 26.14 Pr 20.92

Gef.: C 42.18 H 3.79 N 6.22 O Pr 20.97

Cobalt-Komplex

Ber.: C 48.74 H 4.43 N 7.11 O 29.76 Co 9.96

Gef.: C 48.73 H 4.71 N 7.33 O Co 10.07

Indium-Komplex

Ber.: C 44,53 H 4.05 N 49,31 O 27,19 In 17,74

Gef.: C 44,56 H 3,98 N 49,27 In 17,82

- 30 -

Beispiel 2

a) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-(methacrylamido)-propoxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

7,33 g (10,6 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-aminopropoxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 1c), in 175 ml trockenem Ethylacetat gelöst, werden mit 1,2 ml (11,7 mMol) Triethylamin versetzt und dazu bei 0°C eine Lösung von 1,2 g (11 mMol) Methacryloylchlorid in 20 ml trockenem Ethylacetat tropfenweise zugefügt. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur, filtriert danach von ausgefallenem Triethylammoniumchlorid ab und engt ein. Nach Säulenchromatographie (Toluol/Essigester) erhält man 6,9 g (9,2 mMol; 87% der Theorie) eines farblosen Öls.

Analyse:

Ber.:	C 64.23	H 8.75	N 5.61	O 21.33
Gef.:	C 64.44	H 8.52	N 5.63	

b) 3,6-Diaza-3,6-bis-(carboxymethyl)-4-[4-(3-(methacrylamido)-propoxy)-benzyl]-suberinsäure

2,0 g (2,7 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-(methacrylamido)-propoxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 2a) werden, wie in Beispiel 1e beschrieben, mit Trifluoressigsäure in den freien Komplexbildner übergeführt.

Man erhält nach Trocknen 1,3 g (2,5 mMol; 92%) eines farblosen Pulvers.

Schmelzpunkt: 133°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 55.06 H 6.35 N 8.02 O 30.55
Gef.: C 55.01 H 6.23 N 8.13

Gadolinium-Komplex

Analog der Vorschrift in Beispiel 1e erhält man den Gadolinium-Komplex in nahezu quantitativer Ausbeute.

Analyse

Ber.: C 42.53 H 4.46 N 6.19 O 23.6 Gd 23.20
Gef.: C 42.38 H 4.30 N 6.25 Gd 23.02

Gd (AAS): 23,25%

-32-

Analog der Vorschrift in I erhält man die folgenden Salze:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Ber.: C 41.13 H 4.31 N 5.99 O 22.83 Gd 22.44 Na 3.28
Gef.: C 41.20 H 4.39 N 5.89 O Gd 21.99 Na 3.27

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Ber.: C 43.96 H 5.13 N 7.32 O 23.00 Gd 20.55
Gef.: C 43.89 H 5.22 N 7.30 O Gd 21.01

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Ber.: C 42.60 H 5.53 N 6.41 O 27.45 Gd 17.99
Gef.: C 42.65 H 5.60 N 6.42 O Gd 17.79

Beispiel 3

a) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

93,06 g 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxy-benzyl)-suberinsäure-bis(tert.-butyl)-diester (Beispiel 1a) (0,15 Mol) werden mit 4,48 g NaH (80% in Paraffin) (0,15 Mol) in 600 ml trockenen Tetrahydrofuran unter Röhren langsam zusammengegeben und dann bei Raumtemperatur 34,4 g Bromessigsäurebenzylerster (0,15 Mol) in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran zugeropft. Nach Röhren über Nacht saugt man von ausgefallenem Natriumbromid ab, engt ein, nimmt im Diethylether auf und entfernt die übrigen anorganischen Be standteile durch Waschen mit Wasser. Nach Trocknen mit MgSO₄ wird vom Lösungsmittel befreit und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält 75,2 g (65% der Theorie) eines farblosen Öls.

Analyse

Ber.:	C 65.43	H 8.10	N 3.63	O 22.82
Gef.:	C 65,23	H 8.17	N 3.58	

-3+-

b) 3,6-Diaza-3,6-bis-(carboxymethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-suberinsäure

5,49 g 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 3a) (8,1 mMol) werden in 50 ml Trifluoressigsäure auf 50°C erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach gießt man die klare Lösung in 500 ml trockenen Ether und saugt den Niederschlag ab. Nach Trocknen erhält man 2,4 g weiße Kristalle, (54,5% der Theorie), die ab 150°C sich unter Gasentwicklung zersetzen.

Analyse

Ber.: C 57.13 H 5.53 N 5.12 O 32.20
Gef.: C 57.21 H 5.51 N 4.98

Der Gadolinium-Komplex wird nach der unter Beispiel 1e beschriebenen Vorgehensweise dargestellt.

Analyse

Ber.: C 44.56 H 3.88 N 3.99 O 25.11 Gd 22.43
Gef.: C 44.42 H 3.85 N 4.05 Gd 21.93

Gd (AAS) 22.38%

Ersatzblatt

-35-

Ebenso werden die folgenden Salze nach der unter 1e beschriebenen Verfahrensweise erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43,20 H 3,62 N 3,87 O 24,35 Gd 21,75 Na 3,18

Gef.: C 43,14 H 3,66 N 3,85 O Gd 21,15 Na 3,09

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44,28 H 4,84 N 4,69 O 28,60 Gd 17,57

Gef.: C 44,30 H 4,81 N 4,75 O Gd 17,23

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 45,79 H 4,48 N 5,34 O 24,39 Gd 19,98

Gef.: C 45,81 H 4,41 N 5,37 O Gd 19,59

Ersatzblatt

Beispiel 4

a) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl-4-(4-hydrazinocarbonylmethoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

6,8 g 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 3a) (8,82 mMol) werden, gelöst in 25 ml absolutem Ethanol, zu einer Lösung von 1,1 ml Hydrazinhydrat (22,3 mMol) in 50 ml Ethanol bei 5°C-10°C zugetropft und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Danach engt man auf die Hälfte ein, gießt in 400 ml H₂O und extrahiert mehrmals mit Ether. Nach Trocknen und Abziehen der organischen Phase wird über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält 5,85 g (95,4% der Theorie) farbloses Öl.

Analyse

Ber.:	C 60.49	H 8.41	N 8.06	O 23.02
Gef.:	C 60.60	H 8.31	N 8.07	

b) 3,6-Diaza-3,6-bis-(carboxymethyl)-4-(4-hydrazinocarbonylmethoxybenzyl)suberinsäure

7,7 g (10,9 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydrazinocarbonylmethoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 4a) werden in 80 ml Trifluoressigsäure 2h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach gießt man in trockenen Ether und dekantiert. Man röhrt danach noch 1/2h mit 100 ml einer 10%igen Ether-Triethylaminlösung, saugt ab und trocknet im Vakuum: 4,5 g weiße Kristalle mit Schmelzpunkt 185°C (Zersetzung). Ausbeute 4,5 g (89% der Theorie).

Analyse

Ber.:	C 48.50	H 5.57	N 11.90	O 34.0
Gef.:	C 48.27	H 5.56	N 11.93	

Der Gadolinium-Komplex wird nach der unter Beispiel 1e beschriebenen Vorgehensweise dargestellt.

Analyse

Ber.:	C 36.53	H 3.71	N 8.96	O 25.61	Gd 25.17
Gef.:	C 36.60	H 3.68	N 8.89		Gd 24.51

Gd (AAS) : 25.26%

Analog der Vorschrift im Beispiel te erhält man die folgenden Salze:

Natriumsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 35,29 H 3,42 N 8,66 O 24,74 Gd 24,31 Na 3,55
Gef.: C 35,33 H 3,40 N 8,71 O Gd 24,01 Na 3,59

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 38,08 H 4,91 N 8,54 O 29,27 Gd 19,17
Gef.: C 38,12 H 4,90 N 8,49 O Gd 19,20

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 38,86 H 4,39 N 9,85 O 24,76 Gd 22,12
Gef.: C 38,82 H 4,48 N 9,89 O Gd 22,16

-39-

Beispiel 5

- a) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylpentamethylenoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der für Beispiel 3a gegebenen Vorschrift erhält man aus 3,5 g (5,6 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 1a) und 1,6 g (5,6 mMol) 6-Bromcapronsäurebenzylester 3,6 g (78% der Theorie) eines farblosen Öls

Analyse

Ber.:	C 66.80	H 8.53	N 3.38	O 21.27
Gef.:	C 66.72	H 8.49	N 3.40	

-40-

b) 3,6-Diaza-3,6-bis-(carboxymethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylpentamethylenoxybenzyl)-suberinsäure

Nach der für Beispiel 3b gegebenen Vorschrift erhält man aus 12,3 g (14,8 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylpentamethylenoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 5a) 8,25 g (92% der Theorie) eines weißen Kristallisats

Schmelzpunkt: 188°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.:	C 59.79	H 6.35	N 4.64	O 29.20
Gef.:	C 55.92	H 6.41	N 4.74	

Gadolinium-Komplex

Nach der in Beispiel 1e beschriebenen Weise erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute den Gadolinium-Komplex

Analyse

Ber.:	C 47.60	H 4.66	N 3.70	O 23.25	Gd 20.77
Gef.:	C 47.38	H 4.67	N 3.52		Gd 20.65

Analog der Vorschrift in Beispiel 1e werden die folgenden Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 46.26 H 4.40 N 3.59 O 22.29 Gd 20.19 Na 2.95
Gef.: C 46.25 H 4.36 N 3.60 O Gd 20.09 Na 2.99

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 47.47 H 5.59 N 4.58 O 25.63 Gd 16.79
Gef.: C 47.39 H 5.57 N 4.49 O Gd 16.63

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 48.44 H 5.14 N 4.98 O 22.77 Gd 18.65
Gef.: C 48.38 H 5.17 N 4.93 O Gd 18.37

Beispiel 6

a) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der für Beispiel 4a angegebenen Vorschrift erhält man aus 6,35 g (7,68 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylpentamethylenoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 5a) 5,07 g (88% der Theorie) eines farblosen Öls

Analyse

Ber.:	C 62.37	H 8.85	N 7.46	O 21.30
Gef.:	62.28	H 8.84	N 7.51	

b) 3,6-Diaza-3,6-bis-(carboxymethyl)-4-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-suberinsäure

Nach der für Beispiel 4b gegebenen Vorschrift erhält man aus 2,66 g (3.54 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 6a) 1,69 g (91% der Theorie) eines weißen Kristallisats
Schmelzpunkt: 210°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 52.46 H 6.50 N 10.64 O 30.38
Gef.: C 52.51 H 6.39 N 10.70

Gadolinium-Komplex

Nach der in Beispiel 1e beschriebenen Weise erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute den Gadolinium-Komplex

Analyse

Ber.: C 40.57 H 4.59 N 8.22 O 23,50 Gd 23.09
Gef.: C 40.60 H 4.52 N 8.21 Gd 23.0

Analog der Vorschrift in te werden die folgenden Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 39,31 H 4,30 N 7,97 O 22,76 Gd 22,37 Na 3,27
Gef.: C 39,26 H 4,31 N 7,90 O Gd 21,97 Na 3,27

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 41,13 H 5,52 N 7,99 O 27,39 Gd 17,95
Gef.: C 41,20 H 5,55 N 7,87 O Gd 17,81

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42,28 H 5,12 N 9,13 O 22,94 Gd 20,50
Gef.: C 42,31 H 5,07 N 9,14 O Gd 20,11

a) Beispiel 7

3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(methacryloyl)-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

4,17 g (5,56 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 6a) werden in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 0,6 ml Triethylamin versetzt. Dann tropft man bei 0°C eine Lösung von 0,6 g Methacryloylchlorid in 10 ml Dichlormethan zu, röhrt über Nacht bei Raumtemperatur und filtriert ausgefallenes Triethylammoniumchlorid ab. Nach Filtration über Kieselgel mit Essigester erhält man nach Abziehen des Lösungsmittels 3,14 g (69% der Theorie) eines farblosen Öls.

Analyse

Ber.:	C 63.05	H 8.61	N 6.84	O 21.48
Gef.:	C 62.98	H 8.70	N 6.82	

ERSATZBLATT

b) 3,6-Diaza-3,6-bis-(carboxymethyl)-4-(4-(methacryloyl)-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-suberinsäure

Nach der für Beispiel 3b gegebenen Vorschrift erhält man aus 3,0 g (3,66 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-(methacryloyl)-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 7a). 1,92 g (88% der Theorie) eines weißen Kristallisats

Schmelzpunkt: 135°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.:	C 54.53	H 6.44	N 9.42	O 29.59
Gef.:	C 54.60	H 6.31	N 9.51	

Gadolinium-Komplex

Nach der in Beispiel 1e beschriebenen Weise erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute den Gadolinium-Komplex

Analyse

Ber.:	C 43.30	H 4.71	N 7.48	O 23.50	Gd 20.99
Gef.:	C 43.24	H 4.69	N 7.43		Gd 21.20

-47-

Analog der Vorschrift se werden die folgenden Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42.01 H 4.57 N 7.25 O 22.80 Gd 20.37 Na 2.97

Gef.: C 41.96 H 4.55 N 7.30 O Gd 20.03 Na 3.01

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43.21 H 5.55 N 7.41 O 27.08 Gd 16.63

Gef.: C 43.20 H 5.70 N 7.38 O Gd 16.33

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44.54 H 5.30 N 8.37 O 22.96 Gd 18.81

Gef.: C 44.45 H 5.38 N 8.34 O Gd 18.80

Beispiel 8

a) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

9,5 g 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 3a) (0,012 Mol) werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und in Gegenwart von 2 g 10% Pd/C hydriert, bis keine weitere Wasserstoffaufnahme stattfindet. Nach Absaugen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die Substanz bei 0.01 Torr weitergetrocknet. Das erhaltene zähflüssige Öl wiegt 8,33 g (99% der Theorie)

Analyse

Ber.:	C 61.74	H 8.29	N 4.11	O 25.84
Gef.:	C 61.82	H 8.17	N 4.12	

-49-

b) 3,6-Diaza-3,6-bis (tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-[(2,3,4,5,6-penta-hydroxyhexyl)-methylamino]-carbonylmethoxybenzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

1,36 g 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,3 g (3 mMol) Triethylamin versetzt. Bei -5°C werden vorsichtig 0,29 g (2,02 mMol) Chlorameisensäureisobutylester in 20 ml Tetrahydrofuran zugegeben und schließlich mit 5 ml einer wäßrigen Lösung von 430 mg (2,2 mMol) N-Methyl-D-glucamin versetzt. Nach 30 Minuten Rühren unter 0°C wird das Kaltebad entfernt und man läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Abziehen des Lösungsmittel wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 1,43 g weiße, kristalline Substanz (83% der Theorie), die sich ab 52°C unter Braufärbung zersetzt.

Analyse:

Ber.: C 58,79 H 8,34 N 4,89 O 27,96

Gef.: C 58,82 H 8,32 N 4,79

c) 3,6-Diaza-3,6-bis(carboxymethyl)-4-[4-[(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-methyamino]-carbonylmethoxybenzyl]-suberinsäure

Wie in Beispiel 1e beschrieben erhält man aus 0,78 g (0,91 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-Butoxycarbonylmethyl)-4-[4-[(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-methylamino]-carbonylmethoxybenzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester 432 mg (75% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 132° (Zersetzung).

Analyse:

Ber.: C 49,28 H 6,20 N 6,63 O 37,87

Gef.: C 49,19 H 6,21 N 6,46

-50-

Gadolinium-Komplex

Analog der Vorschrift in 1e erhält man den Gadolinium-Komplex in nahezu quantitativer Ausbeute:

Analyse:

Ber.: C 39,63 H 4,6 N 5,33 O 30,46 Gd 19,95

Gef.: C 39,72 H 4,66 N 5,32 Gd 19,75

Gd (AAS) 20,01 Gew.Z

Ebenso werden analog der Vorschrift von 1e erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 38,56 H 4,35 N 5,18 O 29,63 Gd 19,41 Na 2,83

Gef.: C 38,50 H 4,34 N 5,09 Gd 19,50 Na 2,81

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 40,31 H 5,43 N 5,69 O 32,55 Gd 15,99

Gef.: C 40,29 H 5,40 N 5,67 Gd 15,80

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 41,23 H 5,07 N 6,41 O 29,29 Gd 17,99

Gef.: C 41,20 H 4,98 N 6,37 Gd 17,69

Beispiel 9**a) O-Benzyl-N-trifluoracetyltyrosin**

112,5 g (0,41 mMol) O-Benzyltyrosin werden in 1 l trockenem Methanol suspendiert und bei Raumtemperatur mit 58,9 ml (0,42 Mol) Triethylamin versetzt. Nach Zugabe von 67 ml (0,53 Mol) Trifluoressigsäureethylester wird 130h bei Raumtemperatur unter Wasserausschluß gerührt. Man trennt von unumgesetzten Ausgangsmaterial ab und entfernt flüchtige Komponenten durch Schütteln mit Essigester/wässriger Salzsäure. Die Essigesterphase wird mit Aktivkohle entfärbt. Nach Verdampfen der Lösungsmittel erhält man 120,7 g (80% der Theorie) farbloser Kristalle

Schmelzpunkt: 149-150°C

Analyse

Ber.: C 58.85 H 4.39 N 3.81 O 17.42 F 15.51
Gef.: C 58.78 H 4.29 N 3.79 F 15.57

b)

O-Benzyl-N-trifluoracetyltyrosin-(2-carbobenzoxyamino-ethylen)-amid

18,5 g (50,4 mMol) O-Benzyl-N-trifluoracetyltyrosin (Beispiel 9a) werden in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit 7 ml Et₃N versetzt und dann tropfenweise 4,8 ml (50,8 mMol) Chlorameisensäureethylester zugefügt, wobei die Temperatur auf unter -10°C gehalten wird. Nach Beendigung der Zugabe wird 30 Min. bei dieser Temperatur gerührt, nochmals mit der gleichen Menge vorgekühltem Triethylamin versetzt und eine eiskalte Lösung von 11,6 g (50,4 mMol) N-(2-Aminooethyl)-carbonsäurebenzylester-Hydrochlorid in 100 ml Dimethylformamid zugetropft. Man röhrt noch 30 Min. bei -10°C, lässt dann unter Rühren auf Raumtemperatur kommen und erwärmt dann 10 Min. auf 30°C. Danach entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und gießt auf 750 ml Eiswasser. Das Kristallisat wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 26,9 g (94% der Theorie).

Schmelzpunkt: 189-190°C

Analyse

Ber.: C 61.87 H 5.19 N 7.73 O 14.71 F 10.48

Gef.: C 61.90 H 5.08 N 7.77 F 10.43

ERSATZBLATT

c) O-Benzyltyrosin-(2-carbobenzoxyaminoethylen)-amid

25,9 g (47,8 mMol) O-Benzyl-N-trifluoracetyltyrosin-(2-carbobenzoxyaminoethylen)-amid (Beispiel 9b) werden in 300 ml EtOH suspendiert und portionsweise mit 7,2 g (191 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird mit 50 ml Aceton versetzt, vom Lösungsmittel befreit, mit 500 ml H₂O versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase lieferte nach Trocknen und Einengen 18,8 g (88% der Theorie) weißer Kristalle vom Schmelzpunkt 145°C

Analyse

Ber.:	C 63.77	H 6.53	N 9.38	O 14.29
Gef.:	C 63.79	H 6.53	N 9.35	

d) Tyrosin-(2-aminoethylen)-amid

42,3 g (94,6 mMol) O-Benzyltyrosin-(2-carbobenzoxyamino-ethylen)-amid (Beispiel 9c) löst man in 1,1 l Methanol, fügt 2 g 10% Palladium-Kohle zu und hydriert unter Röhren, bis keine weitere Wasserstoffaufnahme mehr erfolgt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Man löst in der Hitze in Methanol und fällt mit Ether: 17 g (86% der Theorie) farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 138-141°C

Analyse

Ber.:	C 59.17	H 7.67	N 18.81	O 14.33
Gef.:	C 59.23	H 7.51	N 18.90	

ERSATZBLATT

e) 3-Aza-1-(4-hydroxybenzyl)-pentan-1,5-diamin ·Trihydrochlorid

6,55 g (29,3 mMol) Tyrosin-(2-aminoethylen)-amid (Beispiel 9d) werden in 130 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und ein langsamer Strom von B_2H_6 (aus 5,8 g $NaBH_4$ in 75 ml Diethylenglykoldimethylether und 54 ml Bortrifluorid-Etherat-Komplex) mit trockenem Stickstoff unter stetigem Rühren durch die Lösung getrieben. Man röhrt über Nacht bei 60°C, tropft danach bei 20°C 30 ml Methanol zu und leitet unter Eiskühlung Chlorwasserstoff ein. Man kocht danach kurz auf und saugt ab. Das Trihydrochlorid wird in Form farbloser Kristalle (8,04 g; 86% der Theorie) erhalten.

Schmelzpunkt: 250°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.:	C 41.45	H 6.95	N 13.18	O 5.02	Cl 33.37
Gef.:	C 41.37	H 6.89	N 13.14		Cl 33.51

f) 3,6,9-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)-3,6,9-tris-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

2,07 g (6,5 mMol) 3-Aza-1-(4-hydroxybenzyl)-pentan-1,5-diamin ·Trihydrochlorid (Beispiel 9e) werden mit 5,2 g Natriumhydrogencarbonat und 6,34 g (82,2 mMol) Bromessigsäure-tert.-butylester nach der Vorschrift für 3,6-Diaza-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 1a) hergestellt.

Man erhält 3,54 g (68,8%) eines farblosen Öls.

Analyse

Ber.:	C 63.13	H 8.91	N 5.38	O 22.56
Gef.:	C 63.21	H 8.90	N 5.42	

-57-

g) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-benzyloxycarbonylaminopropoxy)-benzyl]-undecandsäure-bis-(tert.-butyl)-diester.

Aus 4,6 g (5,90 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-undecandsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9f) erhält man nach der für Beispiel 1b angegebenen Vorschrift 4,2 g eines farblosen Öls (Ausbeute 74% der Theorie)

Analyse

Ber.:	C 64.30	H 8.51	N 5.76	O 21.41
Gef.:	C 64.20	H 8.65	N 5.82	

Ersatzblatt

-58-

h) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl-4-[4-(3-aminopropoxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der in Beispiel 1c beschriebenen Methode werden 3,9 g (4,8 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl-4-[4-(3-benzyloxycarbonylaminopropoxy)-benzyl-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9g) hydriert. Man erhält ein farbloses zähes Öl. Ausbeute: 3,17 g (97,3% der Theorie)

Analyse

Ber.:	C 63.13	H 9.15	N 6.69	O 21.02
Gef.:	C 62.97	H 9.01	N 6.62	

-53-

- i) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-(maleimido)-propoxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der in Beispiel 1d beschriebenen Methode wird das Maleimid in 91%iger Ausbeute ausgehend von 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-aminopropoxyl-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9h) erhalten (farbloses, zähes Öl)

Analyse

Ber.:	C 62.96	H 8.35	N 6.10	O 22.62
Gef.:	C 62.71	H 8.33	N 6.10	

-60-

- j) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4[4-(3-(maleimido)propoxy)-benzyl]-undecandisäure

Wie in Beispiel 1e beschrieben erhält man die freie Pentasäure in 89%iger Ausbeute ausgehend von 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl-4-[4-(3-(maleimido)-propoxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9i) als weißes Pulver.
Schmelzpunkt: > 161°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 52.82 H 5.69 N 8.80 O 32.67
Gef.: C 52.72 H 5.63 N 8.86

Gadolinium-Komplex

Analyse der Vorschrift in Beispiel 1e wird der Gadolinium-Komplex in fast quantitativer Ausbeute erhalten.

Analyse

Ber.: C 42.52 H 4.20 N 7.08 O 26.30 Gd 19.88
Gef.: C 42.58 H 4.29 N 7.83 O Gd 19.89

Gd (AAS): 19.73%

Ersatzblatt

-61-

Wie unter 1e beschrieben werden folgende Salze erhalten:

Natriumsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 40.28 H 3.74 N 6.71 O 24.91 Gd 18.83 Na 5.50
Gef.: C 40.23 H 3.77 N 6.90 O Gd 18.58 Na 5.47

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42.70 H 5.85 N 7.28 O 30.52 Gd 13.63
Gef.: C 42.58 H 5.69 N 7.35 Gd 13.51

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44.89 H 5.12 N 8.72 O 24.91 Gd 16.32
Gef.: C 44.93 H 5.15 N 8.77 Gd 16.15

Analog der Vorschrift zur Herstellung des Gadolinium-Komplexes erhält man den

Indium-Komplex

Ber.: C 44.93 H 4.44 N 7.49 O 27.73 In 15.34
Gef.: C 44.94 H 4.61 N 7.44 In 15.32

Yttrium-Komplex

Ber.: C 46.48 H 4.59 N 7.75 O 28.75 Y 12.43
Gef.: C 46.50 H 4.62 N 7.61 Y 12.45

Ersatzblatt

-52-

Ytterbium-Komplex

Ber.: C 41.68 H 4.12 N 6.95 O 25.79 Yb 21.45
Gef.: C 41.55 H 4.17 N 6.81 Yb 21.32

Samarium-Komplex

Ber.: C 42.89 H 4.24 N 7.15 O 26.53 Sm 19.18
Gef.: C 42.81 H 4.23 N 7.20 Sm 19.31

Praseodym-Komplex

Ber.: C 43.42 H 4.29 N 7.24 O 26.86 Pr 18.19
Gef.: C 43.32 H 4.43 N 7.31 Pr 18.20

Cobalt-Komplex

Ber.: C 48.56 H 4.80 N 8.09 O 30.04 Co 8.51—
Gef.: C 48.58 H 4.73 N 8.18 Co 8.36

Beispiel 10

a) 3,6,9-Triaza-4-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-3,6,-9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecandsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Aus 1,98 g (2,54 mMol) 3,6,9-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecandsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9f) und 0,54 g Bromessigsäurebenzylester (2,54 mMol) werden nach der unter Beispiel 3a gegebenen Vorschrift 1,35 g (1,45 mMol) eines farblosen Sirups erhalten (62% der Theorie)

Analyse

Ber.:	C 64.70	H 8.36	N 4.52	O 22.4
Gef.:	C 64.91	H 8.31	N 4.55	

-64-

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-benzyloxy-carbonylmethoxybenzyl)-undecandisäure

Aus 5,3 g (5,71 mMol) 3,6,9-Triaza-4-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 10a) erhält man nach der für Beispiel 3b gegebenen Vorschrift 3,0 g (82% der Theorie) eines weißen Feststoffs.

Schmelzpunkt: 145°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 55,63 H 5,75 N 6,48 O 32,11

Gef.: C 55,69 H 5,70 N 6,43

Der Gadolinium-Komplex wurde nach der unter Beispiel 1e beschriebenen Vorgehensweise dargestellt

Analyse

Ber.: C 44,93 H 4,27 N 5,24 O 25,93 Gd 19,61

Gef.: C 44,87 H 4,14 N 5,30 Gd 19,41

Gd (AAS): 19,62%

ERSATZBLATT

-55-

Analog der unter ie angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natriumsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42.60	H 3.81	N 4.96	O 24.59	Gd 18.59	Na 5.43
Gef.: C 42.54	H 3.87	N 4.99		Gd 18.38	Na 5.47

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44.32	H 5.74	N 5.87	O 30.86	Gd 13.18
Gef.: C 44.50	H 5.65	N 5.88		Gd 13.07

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 46.85	H 5.17	N 7.18	O 24.63	Gd 16.14
Gef.: C 46.57	H 5.15	N 7.25		Gd 15.97

Ersatzblatt

Beispiel 11

a) 3,6,9-Triaza-4-(4-hydrazinocarbonyl-methoxybenzyl)-
3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecandi-
säure-bis-(tert.-butyl)-diester

Aus 12,6 g (13,57 mMol) 3,6,9-Triaza-4-(4-benzyloxycar-
bonylmethoxybenzyl)-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonyl-
methyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Bei-
spiel 10a) erhält man nach der unter Beispiel 4a gege-
benen Vorschrift 9,6 g (83% der Theorie) eines bei
Raumtemperatur hochviskosen farblosen Öls.

Analyse

Ber.:	C 60.61	H 8.63	N 8.21	O 22.53
Gef.:	C 60.47	H 8.70	N 8.12	

ERSATZBLATT

-57-

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-hydrazino-carbonylmethoxybenzyl)-undecandisäure

6,8 g (7,9 mMol) 3,6,9-Triaza-4-(4-hydrazinocarbonyl-methoxybenzyl)-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl) undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel a) werden nach der für Beispiel 4b gegebenen Vorschrift mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhält man 3,1 g weiße Kristalle (67% der Theorie)
Schmelzpunkt: 180°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 48.33 H 5.81 N 12.25 O 33.59
Gef.: C 48.46 H 5.79 N 12.30

Der Gadolinium-Komplex wurde nach der unter Beispiel 8 beschriebenen Vorgehensweise dargestellt

Analyse

Ber.: C 33.06 H 4.16 N 9.64 O 26.45 Gd 21.66
Gef.: C 32.98 H 4.08 N 9.55 Gd 21.03

Gd (AAS) 21.57%

ERSATZBLATT

-68-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 35,88 H 3,66 N 9,09 O 24,94 Gd 20,42 Na 5,97

Gef.: C 35,78 H 3,57 N 9,00 Gd 20,23 Na 5,96

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 39,85 H 5,69 N 8,79 O 31,56 Gd 14,10

Gef.: C 39,81 H 5,70 N 8,73 Gd 14,00

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 41,46 H 5,16 N 10,91 O 24,94 Gd 17,51

Gef.: C 41,41 H 5,17 N 10,99 Gd 17,48

Beispiel 12

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandi-säure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der für Beispiel 3a gegebenen Vorschrift erhält man aus 7,3 g (9,36 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-undecandi-säure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9f) und 2,67 g (9,36 mMol) 6-Bromcapronsäurebenzylester 7,19 g (78% der Theorie) eines farblosen Öls

Analyse

Ber.: C 65.89 H 8.70 N 4.26 O 21.13
Gef.: C 65.76 H 8.62 N 4.30

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-benzyloxy-carbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure

Nach der für Beispiel 3b gegebenen Vorschrift erhält man aus 6,93 g (7,04 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel a) 4,30 g (87% der Theorie) eines weißen Kristallisats

Schmelzpunkt: 173°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 58,02 H 6,44 N 5,97 O 29,55
Gef.: C 58,02 H 6,34 N 5,96

Gadolinium-Komplex

Nach der in Beispiel 1e beschriebenen Weise erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute den Gadolinium-Komplex

Analyse

Ber.: C 47,59 H 4,93 N 4,89 O 24,24 Gd 18,32
Gef.: C 47,50 H 4,83 N 4,98 Gd 18,22

-71-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 45.27 H 4.47 N 4.65 O 23.06 Gd 17.43 Na 5.09

Gef.: C 45.33 H 4.45 N 4.61 Gd 17.51 Na 5.11

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 46.18 H 6.13 N 5.60 O 29.47 Gd 12.59

Gef.: C 46.17 H 6.14 N 5.51 Gd 12.61

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 48.96 H 5.67 N 6.79 O 23.29 Gd 15.26

Gef.: C 48.99 H 5.61 N 6.78 Gd 15.17

Ersatzblatt

Beispiel 13

a)

3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der für Beispiel 4a gegebenen Vorschrift erhält man aus 16,35 g (16,61 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-benzyloxycarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 12a) 14,03 g (93% der Theorie) eines farblosen Öls

Analyse

Ber.:	C 62.15	H 8.99	N 7.71	O 21.14
Gef.:	C 62.01	H 8.72	N 7.78	

Ersatzblatt

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-hydrazino-carbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure

Nach der für Beispiel 4b gegebenen Vorschrift erhält man aus 6,25 g (6,88 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel a) 3,86 g (87% der Theorie) eines weißen Kristallisats

Schmelzpunkt: 225°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 51.66 H 6.58 N 11.15 O 30.58

Gef.: C 51.52 H 6.57 N 11.20

Gadolinium-Komplex

Nach der in Beispiel 1e beschriebenen Weise erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute den Gadolinium-Komplex

Anaylse

Ber.: C 41.47 H 4.89 N 8.95 O 24.55 Gd 20.11

Gef.: C 41.41 H 4.90 N 9.01 Gd 20.12

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 39,26 H 4,39 N 8,48 O 23,24 Gd 19,04 Na 5,56
Gef.: C 39,18 H 4,33 N 8,40 Gd 19,00 Na 5,53

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42,00 H 6,19 N 8,36 O 30,02 Gd 13,41
Gef.: C 42,10 H 6,15 N 8,33 Gd 13,20

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44,06 H 5,70 N 10,27 O 23,47 Gd 16,48
Gef.: C 43,95 H 5,71 N 10,23 Gd 16,42

Ersatzblatt

-75-

Beispiel 14

- a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(methacryloyl)-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der für Beispiel 7a gegebenen Vorschrift erhält man aus 7,78 g (8,56 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 13 a) 6,02 g (72% der Theorie) eines farblosen Öls

Analyse

Ber.:	C 62.74	H 8.77	N 7.17	O 21.3
Gef.:	C 62.51	H 8.80	N 7.20	

ERSATZBLATT

-76-

- b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-[4-(methacryloyl)-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl]-undecandisäure

Nach der für Beispiel 3b gegebenen Vorschrift erhält man aus 1,98 g (2,02 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(methacryloyl)-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel a) 1,38 g (98% der Theorie) eines weißen Kristallisats
Schmelzpunkt: 162°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 53.51 H 6.51 N 10.06 O 29.89
Gef.: C 53.60 H 6.72 N 10.10

Gadolinium-Komplex

Nach der in Beispiel 1e beschriebenen Weise erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute den Gadolinium-Komplex

Analyse

Ber.: C 43.80 H 4.98 N 8.23 O 24.47 Gd 18.50
Gef.: C 43.71 H 4.81 N 8.09 Gd 18.41

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 41,60 H 4,61 N 7,82 O 23,24 Gd 17,57 Na 5,13
Gef.: C 41,55 H 4,62 N 7,78 Gd 17,50 Na 5,12

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43,53 H 6,25 N 7,89 O 29,64 Gd 12,66
Gef.: C 43,49 H 6,27 N 7,87 Gd 12,51

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 45,78 H 5,81 N 9,58 O 23,45 Gd 15,36
Gef.: C 45,77 H 5,80 N 9,53 Gd 15,31

Beispiel 15

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-(methacrylamido)-propoxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der in Beispiel 2a beschriebenen Methode erhält man ausgehend vom 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-aminopropoxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9H) die Titelverbindung in 89% Ausbeute.

Anaylse:

Ber.:	C 63.69	H 8.90	N 6.18	O 21.21
Gef.:	C 63.61	H 8.71	N 6.22	

- 79 -

b)

3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-[4-(3-(methacrylamido)-propoxy)-benzyl]-undecandisäure

Nach der für Beispiel 2b angegebenen Vorschrift erhält man, ausgehend von 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-methacrylamido)-propoxy)-benzyl]-undecandisäure-bis(tert.-butyl)-diester (Beispiel a), in 90%iger Ausbeute die Titelverbindung.

Analyse

Ber.: C 53.83 H 6.45 N 8.96 O 30.73
Gef.: C 53.75 H 6.25 N 8.90

Gadolinium-Komplex

Nach der in Beispiel 1e beschriebenen Weise erhält man in 98%iger Ausbeute den Gadolinium-Komplex.

Analyse

Ber.: C 43.17 H 4.78 N 7.19 O 24.65 Gd 20.18
Gef.: C 43.30 H 4.70 N 7.17 Gd 20.22

GD. (AAS): 20.25%

-80-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 40,87 H 4,28 N 6,80 O 23,33 Gd 19,11 Na 5,58
Gef.: C 40,85 H 4,23 N 6,74 Gd 19,01 Na 5,55

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43,10 H 6,20 N 7,18 O 30,07 Gd 13,43
Gef.: C 41,15 H 6,19 N 7,20 Gd 13,28

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 45,41 H 5,71 N 8,82 O 23,52 Gd 16,51
Gef.: C 45,36 H 5,84 N 8,78 Gd 16,39

-61-

BEISPIEL 16

- a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester.

Aus 7,83 g (8,43 mMol) 3,6,9-Triaza-4-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 10a) erhält man nach der für Beispiel 8a angegebenen Vorschrift 4,2 g eines farblosen Öls (Ausbeute 74% der Theorie)

Analyse:

Ber.: C 61,62 H 8,53 N 5,01 O 24,81

Gef.: C 61,73 H 8,53 N 5,10

- b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-methylamino-carbonylmethoxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

4,56 g (5,4 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,5 g (8 mMol) Triethylamin versetzt. Bei -5°C werden vorsichtig 0,73 g (5,5-mMol) Chlorameisensäureisobutylester in 40 ml Tetrahydrofuran zugegeben und schließlich mit 10 ml einer wäßrigen Lösung von 1,08 g (5,5 mMol) N-Methyl-D-glucamin versetzt. Nach 30 Minuten Rühren unter 0°C wird das Kältebad entfernt und man lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 4,17 g weiße, kristalline Substanz (76% der Theorie), die sich ab 50°C unter Braunfärbung zersetzt.

Analyse:

Ber.: C 59,15 H 8,53 N 5,51 O 26,79

Gef.: C 59,07 H 8,56 N 5,50

-82-

c) 3,6,9-Triaza--3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-[4-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-methylamino -carbonylmethoxybenzyl]-undecandisäure

Wie in Beispiel 1e beschrieben, erhält man aus 3,25 g (3,2 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-methylamino -carbonylmethoxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert.butyl)-diester 1,86 g (79% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 132°C (Zersetzung)

Analyse:

Ber.: C 49,04 H 6,31 N 7,62 O 37,01

Gef.: C 49,19 H 6,21 N 7,46

Gadolinium-Komplex

Analog der Vorschrift in 1e erhält man den Gadolinium-Komplex in nahezu quantitativer Ausbeute:

Analyse:

Ber.: C 40,53 H 4,87 N 6,30 O 30,59 Gd 17,68

Gef.: C 40,72 H 4,65 N 6,32 Gd 17,75

Gd (AAS) 17,51 Gew.Z

Ersatzblatt

-83-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 38,62 H 4,42 N 6,00 O 29,15 Gd 16,85 Na 4,92
Gef.: C 38,68 H 4,48 N 5,93 Gd 16,54 Na 4,98

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 41,30 H 6,06 N 6,56 O 33,76 Gd 12,29
Gef.: C 41,27 H 5,98 N 6,69 Gd 11,90

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43,01 H 5,60 N 7,91 O 28,64 Gd 14,81
Gef.: C 43,06 H 5,62 N 7,98 Gd 14,88

Ersatzblatt

-84-

Beispiel 17

- a) 3-Aza-2-(4-benzyloxybenzyl)-4-oxoglutarsäurediamid (Methode A).

3,62 g (13,3 mMol) O-Benzyltyrosinamid werden mit 2,7 g Ethyloxamat (23 mMol) 14h in Dimethoxyethan am Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels wäscht man sukzessive mit Wasser, Ethanol und Ether. Nach Trocknen erhält man 2,73 g weißer Kristalle (60% der Theorie)
Schmelzpunkt: 270°C

Analyse

Ber.:	C 63.33	H 5.61	N 12.30	O 18.74
Gef.:	C 63.24	H 5.52	N 12.14	

-55-

oder nach Methode B:

- a) 3-Aza-2-(4-benzyloxybenzyl)-4-oxoglutarsäure-5-ethyl-ester-1-amid

3 g (11,1 mMol) O-Benzyltyrosinamid werden in 30 ml Dimethoxyethan gelöst, mit 1,56 ml Triethylamin versetzt und bei 0°C 1,53 g (11,1 mMol) Oxalsäureethyl-esterchlorid zugetropft. Nach 30 Min. bei 0° gießt man auf 100 ml Eis, saugt ab und trocknet. Die Ausbeute beträgt 3,87 g (94% der Theorie)

Schmelzpunkt: 142°C

Analyse

Ber.:	C 64.85	H 5.98	N 7.56	O 21.59
Gef.:	C 64.71	H 6.11	N 7.46	

β) 3,6 g (9,72 mMol) 3-Aza-2-(4-benzyloxybenzyl)-4-oxoglutarsäure-5-ethylester-1-amid (Beispiel aa) werden mit 40 ml einer Lösung von 1 Mol NH₃/l Methanol übergossen. Nach 1 Stunde filtriert man das ausgefallene Produkt ab. Nach Trocknen werden 3,13 g (95% der Theorie) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle erhalten.

Schmelzpunkt: 269°C

Analyse

Ber.:	C 63.33	H 5.61	N 12.30	O 18.74
Gef.:	C 63.25	H 5.63	N 12.17	

-87-

b) 3-Aza-2-(4-hydroxybenzyl)-4-oxoglutarsäurediamid

1 g (2,9 mMol) 3-Aza-2-(4-benzyloxybenzyl)-4-oxoglutar-säurediamid Beispiel a) wird mit 100 mg 10% Palladium-Kohle und einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure in 20 ml Methanol suspendiert und bis zum Ende der Wasser-stoffaufnahme hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysa-tor erhält man 690 mg farblose Kristalle (93% der Theo-rie)

Schmelzpunkt: 245-250°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 52.58 H 5.21 N 16.72 O 25.47

Gef.: C 52.83 H 5.19 N 16.84

-68-

c) 3-Aza-2-(4-hydroxybenzyl)-pentan-1,5-diamin-Trihydrochlorid

1 g (4,0 mMol) 3-Aza-2-(4-hydroxybenzyl)-4-oxoglutar-säurediamid (Beispiel b) werden nach der für Beispiel 9e gegebenen Vorschrift umgesetzt. Das erhaltene farblose Kristallisat wiegt 1,19 g (93,7% der Theorie)
Schmelzpunkt: 238°C

Analyse

Ber.: C 41,61 H 6,98 N 13,23 O 5,03 Cl 33,13
Gef.: C 41,60 H 6,95 N 13,17 Cl 33,33

Ersatzblatt

-39-

- d) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-
5-(4-hydroxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-
diester

Nach der für Beispiel 1a gegebenen Vorschrift werden
5,19 g (16,3 mMol) 3-Aza-2-(4-hydroxybenzyl)-pentan-
1,5-diamin·Trihydrochlorid (Beispiel c) zu 7,75 g (61%
der Theorie) der Titelverbindung in Form einer zähvis-
kosen klaren Flüssigkeit umgesetzt.

Analyse

Ber.:	C 63.13	H 8.91	N 5.38	O 22.56
Gef.:	C 63.00	H 8.92	N 5.29	

- 30 -

- e) 3,6,9-Triaza-5-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)
3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

5,0 g (6,4 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-hydroxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel d) werden nach der Vorschrift für Beispiel 3a mit Bromessigsäurebenzylester umgesetzt zu 4,6 g (74,8% der Theorie) eines farblosen, zähflüssigen Öls.

Analyse

Ber.:	C 64.70	H 8.36	N 4.52	O 22.40
Gef.:	C 64.46	H 8.30	N 4.49	

-31-

f) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-undecanidisäure

Aus 3,6 g (5,7 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-undecanidisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 17e) erhält man nach der für Beispiel 3b gegebenen Vorschrift 3,9 g (82% der Theorie) eines weißen Farbstoffs.
Schmelzpunkt 145°C (Zersetzung)

Analyse:

Ber.: C 55,63 H 5,75 N 6,48 O 32,11

Gef.: C 55,67 H 5,54 N 6,65

Der Gadolinium-Komplex wurde nach der unter Beispiel 1e beschriebenen Vorgehensweise dargestellt

Analyse:

Ber.: C 44,93 H 4,27 N 5,24 O 25,93 Gd 19,61

Gef.: C 45,01 H 4,21 N 5,15 Gd 19,70

Gd (AAS): 19,61%

-32-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42,60 H 3,81 N 4,96 O 24,59 Gd 18,59 Na 5,43

Gef.: C 42,61 H 3,82 N 4,90 Gd 18,40 Na 5,45

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44,32 H 5,74 N 5,87 O 30,86 Gd 13,18

Gef.: C 44,31 H 5,59 N 5,74 Gd 13,12

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 46,85 H 5,17 N 7,18 O 24,63 Gd 16,14

Gef.: C 46,72 H 5,21 N 7,18 Gd 16,16

Ersatzblatt

Beispiel 18:

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(3-benzyloxycarbonylaminopropoxy)-benzyl]-undecandi-säure-bis-(tert.-butyl)-diester.

Aus 9,6 g (5,90 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-hydroxybenzyl)-undecandi-säure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 17d) erhält man nach der für Beispiel 1b angegebenen Vorschrift 4,2 g eines farblosen Öls (Ausbeute 74% der Theorie)

Analyse

Ber.:	C 64.30	H 8.51	N 5.76	O 21.41
Gef.:	C 64.45	H 8.55	N 5.76	

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(3-aminopropoxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der in Beispiel 1c beschriebenen Methode werden 2,8 g (1,25 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(3-benzyloxycarbonylaminopropoxy)benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel a) hydriert. Man erhält ein farbloses zähes Öl.

Ausbeute: 2.28 g (95% der Theorie)

Analyse

Ber.:	C 63.13	H 9.15	N 6.69	O 21.02
Gef.:	C 63.22	H 9.14	N 6.66	

-95-

c) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(3-(maleimido-propoxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)- diester

Nach der in Beispiel 1d beschriebenen Methode wird, ausgehend von 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(3-aminopropoxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel b), das Maleimid in 90% der Ausbeute erhalten (farbloses, zähes Öl).

Analyse

Ber.: C 62,86 H 8,35 N 6,10 O 22,62
Gef.: C 62,75 H 8,41 N 6,01

-96-

d) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-[4-(3-(maleimidooxy)-propoxy)-benzyl]-undecandisäure

Wie in Beispiel 1e beschrieben erhält man, ausgehend von 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(3-maleimido-propoxy)-benzyl]-undecandisäure-bis(tert.-butyl)-diester (Beispiel c), die freie Pentasäure in 96% Ausbeute als weißes Pulver
Schmelzpunkt: 285°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 52,82 H 5,69 N 8,80 O 32,67

Gef.: C 52,70 H 5,82 N 8,74

Gadolinium-Komplex

Wie in Beispiel 1e bereits beschrieben, wird der Gadolinium-Komplex in quantitativer Ausbeute erhalten.

Analyse

Ber.: C 42,52 H 4,20 N 7,08 O 26,30 Gd 19,88

Gef.: C 42,39 H 4,21 N 7,19 Gd 19,55

Gd (AAS): 18,63%

Ersatzblatt

- 57 -

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 40,28 H 3,74 N 6,71 O 24,91 Gd 18,23 Na 5,50
Gef.: C 40,18 H 3,87 N 6,69 Gd 18,68 Na 5,57

Meoluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42,70 H 5,95 N 7,28 O 30,52 Gd 13,63
Gef.: C 42,60 H 5,70 N 7,36 Gd 13,61

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44,89 H 5,12 N 8,72 O 24,91 Gd 16,32
Gef.: C 44,90 H 5,11 N 8,63 Gd 15,98

-98-

Analog der Vorschrift zur Herstellung des Gadolinium-Komplexes erhält man den

Indium-Komplex

Ber.: C 44,93 H 4,46 N 7,49 O 27,79 In 15,34
Gef.: C 44,99 H 4,50 N 7,38 In 15,41

Yttrium-Komplex

Ber.: C 46,48 H 4,59 N 7,75 O 28,75 Y 12,43
Gef.: C 46,46 H 4,48 N 7,58 Y 12,15

Ytterbium-Komplex

Ber.: C 41,68 H 4,12 N 6,95 O 25,79 Yb 21,45
Gef.: C 41,75 H 4,08 N 6,92 Yb 21,32

Samarium-Komplex

Ber.: C 42,89 H 4,24 N 7,15 O 26,53 Sm 19,18
Gef.: C 42,88 H 4,36 N 7,22 Sm 19,15

Praseodym-Komplex

Ber.: C 43,42 H 4,29 N 7,24 O 26,86 Pr 18,19
Gef.: C 43,43 H 4,24 N 7,30 Pr 18,32

Cobalt-Komplex

Ber.: C 48,56 H 4,80 N 8,09 O 30,04 Co 8,51
Gef.: C 48,55 H 4,49 N 8,12 Co 8,55

Beispiel 19

- a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-hydrazinocarbonylmethoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Aus 15,2 g (13,57 mMol) 3,6,9-Triaza-5-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 17e) erhält man nach der unter Beispiel 4a gegebenen Vorschrift 9,6 g (83% der Theorie) eines bei Raumtemperatur hochviskosen Öls.

Analyse

Ber.:	C 60.61	H 8.63	N 8.21	O 22.53
Gef.:	C 60.49	H 8.52	N 8.23	

-100-

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-(4-hydrazino-carbonylmethoxybenzyl)-undecandisäure

2,1 g (7,9 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxy-carbonylmethyl)-5-(4-hydrazinocarbonylmethoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel a) werden nach der für Beispiel 4b gegebenen Vorschrift mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhält man 3,1 g, weiße Kristalle (67% der Theorie)
Schmelzpunkt: 180°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 48.33 H 5.81 N 12.25 O 33.59
Gef.: C 48.15 H 5.83 N 12.31

Der Gadolinium-Komplex wurde nach der unter Beispiel 1e beschriebenen Vorgehensweise dargestellt

Analyse

Ber.: C 33.06 H 4.16 N 9.64 O 26.45 Gd 21.66
Gef.: C 32.97 H 4.17 N 9.70 Gd 21.65

Gd (AAS): 21.63%

Ersatzblatt

-101-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 35.88 H 3.66 N 9.09 O 24.94 Gd 20.42 Na 5.97

Gef.: C 35.76 H 3.68 N 9.11 Gd 20.19 Na 6.00

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 39.85 H 5.69 N 8.79 O 31.56 Gd 14.10

Gef.: C 39.80 H 5.72 N 8.71 Gd 14.02

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 41.46 H 5.16 N 10.91 O 24.94 Gd 17.51

Gef.: C 41.51 H 5.15 N 10.78 Gd 17.36

Ersatzblatt

Beispiel 20

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-benzyloxycarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandi-säure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der für Beispiel 3a gegebenen Vorschrift erhält man aus 3,8 g (4,87 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-hydroxybenzyl)-undecandi-säure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 17d) 3,69 g (77% der Theorie) eines farblosen Öls

Analyse

Ber.:	C 65.89	H 8.70	N 4.26	O 21.13
Gef.:	C 65.66	H 8.63	N 4.38	

Ersatzblatt

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-(4-benzyloxy-carbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure

Nach der für Beispiel 3b gegebenen Vorschrift erhält man aus 8,3 g (8,43 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-benzyloxycarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel a) 5,51 g (93% der Theorie) eines weißen Kristallisats

Schmelzpunkt: 183°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 58,02 H 6,44 N 5,97 O 29,55

Gef.: C 58,09 H 6,31 N 6,03

Gadolinium-Komplex

Nach der in Beispiel 1e beschriebenen Weise erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute den Gadolinium-Komplex

Analyse

Ber.: C 47,59 H 4,93 N 4,89 O 24,24 Gd 18,32

Gef.: C 47,70 H 4,70 N 4,82 Gd 18,50

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 45.27 H 4.47 N 4.65 O 23.06 Gd 17.43 Na 5.09
Gef.: C 45.30 H 4.48 N 4.62 Gd 17.28 Na 5.01

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse;

Ber.: C 46,18 H 6,13 N 5,60 O 29,47 Gd 12,59
Gef.: C 46,19 H 6,09 N 5,71 Gd 12,52

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 48,96 H 5,67 N 6,79 O 23,29 Gd 15,26
Gef.: C 49,03 H 5,66 N 6,80 Gd 15,11

Beispiel 21

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der für Beispiel 4a gegebenen Vorschrift erhält man aus 13,05 g (13,26 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-benzyloxycarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 20a) 10,72 g (89% der Theorie) eines farblosen Öls.

Analyse

Ber.:	C 62.25	H 8.99	N 7.71	O 21.14
Gef.:	C 62.16	N 9.01	N 7.75	

-106-

- b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure

Nach der für Beispiel 4b gegebenen Vorschrift erhält man aus 4,5 g (4,95 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel a) 2,80 g (90% der Theorie) eines weißen Kristallisats

Schmelzpunkt: 217°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.:	C 51.66	H 6.58	N 11.15	O 30.58
Gef.:	C 51.49	H 6.55	N 11.12	

Gadolinium-Komplex

Nach der in Beispiel 1e beschriebenen Weise erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute den Gadolinium-Komplex

Analyse

Ber.:	C 41.47	H 4.89	N 8.95	O 24.55	Gd 20.11
Gef.:	C 41.50	H 4.85	N 8.80		Gd 20.01

-107-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 39,26 H 4,39 N 8,48 O 23,24 Gd 19,04 Na 5,56
Gef.: C 39,18 H 4,33 N 8,40 Gd 19,00 Na 5,53

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42,00 H 6,19 N 9,36 O 30,02 Gd 13,41
Gef.: C 42,10 H 6,15 N 8,33 Gd 13,20

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44,06 H 5,70 N 10,27 O 23,47 Gd 16,48
Gef.: C 43,95 H 5,71 N 10,23 Gd 16,42

Ersatzblatt

Beispiel 22

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(methacryloyl)-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der für Beispiel 7a gegebenen Vorschrift erhält man aus 9.0 g (9,9 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 21a) 6,58 g (68% der Theorie) eines farblosen Öls

Analyse

Ber.:	C 62.74	H 8.77	N 7.17	O 21.3
Gef.:	C 62.63	H 8.72	N 7.21	

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-[4-(methacryloyl)-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl]-undecan-disäure

Nach der für Beispiel 3b gegebenen Vorschrift erhält man aus 2,25 g (2.3 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(methacryloyl)-hydrazinocarbonylpentamethylenoxybenzyl]-undecan-disäure-bis-(tert.-butyl)-diester Beispiel a) 1,41 g (88% der Theorie) eines weißen Kristallisats
Schmelzpunkt: 139°C (Zersetzung)

Analyse

Ber.: C 53.51 H 6.51 N 10.06 O 29.89
Gef.: C 53.52 H 6.50 N 10.13

Gadolinium-Komplex

Nach der in Beispiel 1e beschriebenen Weise erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute den Gadolinium-Komplex

Analyse

Ber.: C 43.80 H 4.98 N 8.23 O 24.47 Gd 18.50
Gef.: C 43.71 H 4.86 N 8.31 Gd 18.38

-110-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 41,60 H 4,61 N 7,82 O 23,24 Gd 17,57 Na 5,13
Gef.: C 41,61 H 4,58 N 7,80 Gd 17,39 Na 5,08

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43,53 H 6,25 N 7,89 O 29,64 Gd 12,66
Gef.: C 43,53 H 6,20 N 7,88 Gd 12,45

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 45,78 H 5,81 N 9,58 O 23,45 Gd 15,36
Gef.: C 45,79 H 5,77 N 9,55 Gd 15,20

-111-

Beispiel 23

- a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(3-(methacrylamido)-propoxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Nach der in Beispiel 2a beschriebenen Methode wurde, ausgehend von 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(3-aminopropoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 18b) die Titelverbindung in 86% Ausbeute als Öl erhalten.

Analyse

Ber.:	C 63.69	H 8.90	N 6.18	O 21.21
Gef.:	C 63.80	H 8.74	N 6.25	

-112-

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-[4-(3-(methacrylamido)-propoxy)-benzyl]-undecandisäure

Ausgehend von 3,6,9-Triaza-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(3-(methacrylamido)-propoxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyli)-diester (Beispiel a) erhält man analog der in Beispiel 2b beschriebenen Vorgehensweise in 91%iger Ausbeute die Titelverbindung.

Analyse:

Ber.: C 53.83 H 6.45 N 8.96 O 30.73

Gef.: C 53.78 H 6.31 N 8.95

Gadolinium-Komplex

Analog der Vorschrift in Beispiel 1e erhält man in 98%iger Ausbeute den Gadolinium-Komplex.

Analyse:

Ber.: C 43.17 H 4.78 N 7.19 O 24.65 Gd 20.18

Gef.: C 43.33 H 4.60 N 7.15 Gd 20.12

Gd (AAS): 20.23%

-113-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 40,87 H 4,28 N 6,80 O 23,33 Gd 19,11 Na 5,58

Gef.: C 40,88 H 4,25 N 6,78 Gd 19,05 Na 5,59

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43,10 H 6,20 N 7,18 O 30,07 Gd 13,43

Gef.: C 43,01 H 6,15 N 7,14 Gd 13,40

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 45,41 H 5,71 N 8,82 O 23,52 Gd 16,51

Gef.: C 45,38 H 5,77 N 8,80 Gd 16,41

BEISPIEL 24

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-carboxymethoxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Aus 4,9 g (5,16 mMol) 3,6,9-Triaza-5-(4-benzyloxycarbonylmethoxybenzyl)-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 17e) werden nach der unter Beispiel 8a angegebenen Vorschrift 4,1 g eines farblosen zähen Öls erhalten (93,2% der Theorie)

Analyse:

Ber.: C 61,62 H 8,53 N 5,01 O 24,81

Gef.: C 61,66 H 8,45 N 5,15

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-{(2,3,4,5,6-penta-hydroxyhexyl)-methylamino}-carbonylmethoxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert-butyl)-diester

3,90 g (4,6 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester werden in 80 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,43 g (6,8 mMol) Triethylamin versetzt. Bei -5°C werden vorsichtig 0,62 g (4,70 mMol) Chlorameisensäureisobutylester in 30 ml Tetrahydrofuran zugegeben und schließlich mit 10 ml einer wäßrigen Lösung von 920 mg (4,7 mMol) N-Methyl-D-Glucamin versetzt. Nach 30 Minuten Rühren unter 0°C wird das Kältebad entfernt und man lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 3,73 g weiße, kristalline Substanz (80% der Theorie), die sich ab 50°C unter Braunfärbung zersetzt.

Analyse:

Ber.: C 59,15 H 8,53 N 5,51 O 26,79

Gef.: C 59,18 H 8,60 N 5,55

-115-

c) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-[4-{(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-methylamino}-carbonylmethoxybenzyl]-undecandisäure

Wie in Beispiel 1e beschrieben, erhält man aus 1,77 g (1,7 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-{(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-methylamino}-carbonylmethoxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert-butyl)-diester 1,04 g (83% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 132°C (Zersetzung)..

Analyse:

Ber.: C 49,04 H 6,31 N 7,62 O 37,01

Gef.: C 49,12 H 6,35 N 7,50

Gadolinium-Komplex

Analog der Vorschrift in Beispiel 1e erhält man in 98%iger Ausbeute den Gadolinium-Komplex.

Analyse:

Ber.: C 40,53 H 4,87 N 6,30 O 30,59 Gd 17,68

Gef.: C 40,61 H 4,71 N 6,35 Gd 17,92

Gd (AAS) 17,86 Gew.Z

-116-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 38,62 H 4,42 N 6,00 O 29,15 Gd 16,85 · Na 4,92
Gef.: C 38,57 H 4,43 N 6,03 Gd 16,54 Na 4,88

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 41,30 H 6,06 N 6,56 O 33,76 Gd 12,29
Gef.: C 41,17 H 5,98 N 6,59 Gd 11,97

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43,01 H 5,60 N 7,91 O 28,64 Gd 14,81
Gef.: C 42,96 H 5,52 N 7,97 Gd 14,85

ERSATZBLATT

-117-

BEISPIEL 25

a)

3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(2-propinyloxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Zu einer Suspension von 390 mg Natriumhydrid (80% in Paraffin) (13,3 mMol) in 50 ml Toluol tropft man nacheinander eine Lösung von 3,77 g (6,05 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 1a) in 20 ml Toluol und eine Lösung von 750 mg (6,3 mMol) 3-Brompropin in 20 ml Toluol.

Nach 2 Stunden filtriert man, wäscht mit Wasser und chromatographiert nach Eindunsten an Kieselgel. Man erhält 3,02 g Öl (75,5 % der Theorie).

Analyse:

Ber.: C 65,43 H 8,54 N 4,23 O 21,78

Gef.: C 65,33 H 8,60 N 4,30

b) 3,6-Diaza-3,6-bis-(carboxymethyl)-4-[4-(2-propinyloxy)-benzyl]-suberinsäure

1,35 g (2 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(2-propinyloxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester werden nach der für Beispiel 1e angegebenen Vorschrift umgesetzt. Man erhält ein weißes Pulver (740 mg, 83% der Theorie), das bei 140°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse:

Ber.: C 55,04 H 5,54 N 6,41 O 32,99

Gef.: C 55,13 H 5,59 N 6,40

Gadolinium-Komplex

Der Gadolinium-Komplex wird wie unter 1e beschrieben erhalten.

Analyse.

Ber.: C 40,67 H 3,58 N 4,74 O 24,37 Gd 26,62

Gef.: C 40,80 H 3,60 N 4,70 Gd 26,36

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 39.21 H 3.29 N 4.57 O 23.50 Gd 25.66 Na 3.75
Gef.: C 39.22 H 3.22 N 4.50 Gd 25.36 Na 3.76

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 41.26 H 4.87 N 5.34 O 28.50 Gd 20.00
Gef.: C 41.22 H 4.89 N 5.32 Gd 20.31

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42.59 H 4.31 N 6.20 O 23.64 Gd 23.23
Gef.: C 42.48 H 4.30 N 6.15 Gd 23.15

BEISPIEL 26

- a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(2-propinyloxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

5,36 g (6,87 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9f) werden in 70 ml Toluol gelöst und vorsichtig mit 363 mg Natriumhydrid (15,1 mMol) versetzt. Hierzu tropft man 858 mg 3-Brompropin (7,2 mMol) in 30 ml Toluol.

Nach 2 Stunden filtriert man die Lösung, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser und entfernt das Lösungsmittel. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 4,89 g eines farblosen Öls (87% der Theorie).

Analyse:

Ber.: C 64,60 H 8,74 N 5,13 O 21,51

Gef.: C 64,57 H 8,64 N 5,15

- b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-[4-(2-propinyloxy)-benzyl]-undecandisäure

4,35 g (5,32 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(2-propinyloxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester werden nach der für Beispiel 1e angegebenen Vorschrift umgesetzt. Man erhält ein weißes Pulver (2,42 mg, 85% der Theorie), das bei 142°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse:

Ber.: C 53,62 H 5,81 N 7,81 O 32,74

Gef.: C 53,66 H 5,85 N 7,82

-120-

Gadolinium-Komplex

Der Gadolinium-Komplex wird wie unter 1e beschrieben erhalten.

Analyse:

Ber.: C 41,67 H 4,07 N 6,07 O 25,44 Gd 22,73

Gef.: C 41,62 H 4,12 N 6,27 Gd 22,59

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes**Analyse:**

Ber.: C 39,18 H 3,56 N 5,71 O 23,92 Gd 21,37 Na 6,24

Gef.: C 38,97 H 3,55 N 5,65 O 23,90 Gd 21,53 Na 6,25

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes**Analyse:**

Ber.: C 42,17 H 5,77 N 6,47 O 31,04 Gd 14,53

Gef.: C 42,01 H 5,63 N 6,50 O 30,98 Gd 14,55

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes**Analyse:**

Ber.: C 44,48 H 5,13 N 8,10 O 24,07 Gd 18,20

Gef.: C 44,51 H 5,08 N 8,12 O 24,10 Gd 18,07

BEISPIEL 27**a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(2-propinyloxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester**

4,57 g (5,8 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-hydroxybenzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 17d) werden wie für Beispiel 26a beschrieben mit 310 mg Natriumhydrid und 730 mg 3-Brompropin zur Titelverbindung umgesetzt.
Man erhält die Titelverbindung als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 4,07 g (74% der Theorie).

Analyse:

Ber.: C 64,60 H 8,74 N 5,13 O 21,51

Gef.: C 64,64 H 8,70 N 5,20

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-5-[4-(2-propinyloxy)-benzyl]-undecandisäure

4,69 g (5,7 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-[4-(2-propinyloxy)-benzyl]-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester werden nach der für Beispiel 1e angegebenen Vorschrift umgesetzt. Man erhält ein weißes Pulver, das bei 135°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse:

Ber.: C 53,62 H 5,81 N 7,81 O 32,74

Gef.: C 53,66 H 5,90 N 7,75

Gadolinium-Komplex

Der Gadolinium-Komplex wird wie unter 1e beschrieben erhalten.

Analyse:

Ber.: C 41,67 H 4,07 N 6,07 O 25,44 Gd 22,73

Gef.: C 41,66 H 4,11 N 6,04 Gd 22,51

-122-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 39,18 H 3,56 N 5,71 O 23,92 Gd 21,37 Na 6,24
Gef.: C 39,32 H 3,55 N 5,80 O 23,81 Gd 21,50 Na 6,27

Heoluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42,17 H 5,77 N 6,47 O 31,04 Gd 14,53
Gef.: C 42,15 H 5,60 N 6,51 O 31,05 Gd 14,37

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44,48 H 5,13 N 8,10 O 24,07 Gd 18,20
Gef.: C 44,45 H 5,15 N 8,11 O 24,17 Gd 18,19

Ersatzblatt

-123-

BEISPIEL 28

a) 11-[4-[N,N,N',N'-Tetrakis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-2,3-diaminopropyl]-phenoxyacetyl]-aminoundecansäure-[2-(tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid]

Zu einer Lösung von 18,23 g (26,78 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxy-carbonylmethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 8a) und 2,7 g (26,8 mMol) Triethylamin in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man unter beständigem Kühlen auf unter 5°C 30 ml einer Lösung von 3,65 g (26,8 mMol) Chlorameisensäureisobutylester in Tetrahydrofuran. Eine halbe Stunde nach Beendigung der Zugabe, während der weiter gekühlt und gerührt wird, fügt man langsam eine Lösung von 8,44 g (26,8 mMol) 11-Aminoundecansäure-2-(tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid zu. Danach lässt man unter Rühren auf Raumtemperatur aufwärmen und dampft das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in 400 ml Toluol aufgenommen und wasserlösliche Anteile werden mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen zieht man das Lösungsmittel ab und unterwirft das Öl einer Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel. Man erhält so 20,1 g (79% der Theorie) farbloses Öl.

Analyse:

Ber.: C 63,19 H 9,22 N 7,36 O 20,2

Gef.: C 63,17 H 9,25 N 7,31

b) 11-[4-[N,N,N',N'-Tetrakis-(carboxymethyl)-2,3-diaminopropyl]-phenoxyacetyl]-aminoundecansäurehydrazid

Wie für Beispiel 1e beschrieben lassen sich die tert.-Butylester mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur abspalten. Unter diesen Bedingungen wird bei 11-[4-[N,N,N',N'-Tetrakis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-2,3-diaminopropyl]-phenoxyacetyl]-aminoundecansäure-[2-(tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid] auch die tert.-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe des Säurehydrazids abgespalten

-124-

und man erhält bei dem unter Beispiel 1e beschriebenen Vorgehen aus 12.56 g Ausgangsmaterial (13.2 mMol) in 77,3 %iger Ausbeute 6.68 g weiße kristalline Substanz, die bei 115°C unter Zersetzung zu schmelzen beginnt.

Analyse:

Ber.: C 55,11 H 7,24 N 10,71 O 26,92

Gef.: C 54,98 H 7,30 N 10,77

Gadolinium-Komplex

Analyse:

Ber.: C 44,59 H 5,48 N 8,66 O 21,78 Gd 19,46

Gef.: C 44,55 H 5,49 N 8,71 Gd 19,21

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43,41 H 5,22 N 8,43 O 21,20 Gd 18,94 Na 2,77

Gef.: C 43,36 H 5,19 N 8,47 Gd 18,59 Na 2,76

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44,30 H 6,12 N 8,57 O 25,51 Gd 15,67

Gef.: C 44,33 H 6,15 N 8,51 Gd 15,76

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 45,67 H 5,86 N 9,39 O 21,47 Gd 17,58

Gef.: C 45,77 H 5,80 N 9,28 Gd 17,38

Ersatzblatt

BEISPIEL 29

a) 11-{4-(4-(tert.-Butoxycarbonylmethyl)-4-aza-2,6-di-[bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino]-hexyl}-phenoxyacetyl}-aminoundecansäure-[2-(tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid]

8,4 g (10 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecansäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 16a) werden nach der Vorschrift für Beispiel 28a mit den äquivalenten Mengen Triethylamin, Chlorameisensäureisobutylester und 11-Aminoundecansäure-2-(tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung liegen 8,74 g (77% der Theorie) farbloses Öl vor.

Analyse:

Ber.: C 62,40 H 9,05 N 7,40 O 21,13

Gef.: C 62,31 H 9,10 N 7,36

b) 11-{4-(4-(Carboxymethyl)-4-aza-2,6-di-[bis-(carboxymethyl)-amino]-hexyl}-phenoxyacetyl}-aminoundecansäurehydrazid

Wie für Beispiel 1e und 28b beschrieben, erhält man aus 6,32 g (5,6 mMol) 11-{4-(tert.-Butoxycarbonylmethyl)-4-aza-2,6-di-[bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino]-hexyl}-phenoxyacetyl}-aminoundecansäure-[2-(tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid] in 76% Ausbeute die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle.

Schmelzpunkt: 185°C (Zersetzung)

Analyse:

Ber.: C 54,10 H 7,21 N 11,13 O 27,55

Gef.: C 53,98 H 7,23 N 11,10

-126-

Gadolinium-Komplex**Analyse:**

Ber.: C 44,92 H 5,65 N 9,24 O 22,87 Gd 17,29

Gef.: C 44,95 H 5,60 N 9,26 Gd 17,33

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:**Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes****Analyse:**

Ber.: C 42,85 H 5,18 N 8,81 O 21,82 Gd 16,50 Na 4,82

Gef.: C 42,69 H 5,12 N 8,80 Gd 16,25 Na 4,83

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes**Analyse:**

Ber.: C 44,36 H 6,59 N 8,62 O 28,31 Gd 12,10

Gef.: C 44,35 H 6,50 N 8,63 Gd 12,15

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes**Analyse:**

Ber.: C 46,65 H 6,24 N 10,36 O 22,19 Gd 15,54

Gef.: C 46,66 H 6,30 N 10,24 Gd 15,32

Ersatzblatt

-127-

BEISPIEL 30

a) 11-{4-[3-[(tert.-Butoxycarbonylmethyl)-3-aza]-2-[[bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino]-methyl]-5-[bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino]-pentyl}-phenoxyacetyl}-aminoundecansäure-[2-(tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid]

6.13 g (7.3 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecansäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 26a) werden nach der Vorschrift für Beispiel 28a mit den äquivalenten Mengen Triethylamin, Chlorameisensäureisobutylester und 11-Aminoundecansäure-2-(tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung liegen 7.04 g (85% der Theorie) farbloses Öl vor.

Analyse:

Ber.: C 62.4 H 9.05 N 7.40 O 21.13

Gef.: C 62.31 H 9.17 N 7.56

b) 11-{4-[3-[(Carboxymethyl)-3-aza]-2-[[bis-(carboxymethyl)-amino]-methyl]-5-[bis-(carboxymethyl)-amino]-pentyl}-phenoxyacetyl}-aminoundecansäurehydrazid

Aus 5.38 g (4.7 mMol) 11-{4-[3-[(tert.-Butoxycarbonylmethyl)-3-aza]-2-[[bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino]-methyl]-5-[bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino]-pentyl}-phenoxyacetyl}-aminoundecansäure-[2-(tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid] erhält man nach der für Beispiel 1e und 28b beschriebenen Vorschrift 2.33 g (62% der Theorie) farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 192°C (Zersetzung)

Analyse:

Ber.: C 54.1 H 7.21 N 11.13 O 27.55

Gef.: C 54.09 H 7.28 N 11.11

ERSATZBLATT

-128-

Gadolinium-Komplex**Analyse:**

Ber.: C 44,92 H 5,65 N 9,24 O 22,87 Gd 17,29

Gef.: C 44,80 H 5,66 N 9,22 Gd 17,03

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:**Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes****Analyse:**

Ber.: C 42,85 H 5,18 N 8,81 O 21,82 Gd 16,50 Na 4,82

Gef.: C 42,88 H 5,12 N 8,83 Gd 16,91 Na 4,88

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes**Analyse:**

Ber.: C 44,36 H 6,59 N 8,62 O 28,31 Gd 12,10

Gef.: C 44,32 H 6,30 N 8,71 Gd 12,12

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes**Analyse:**

Ber.: C 46,65 H 6,24 N 10,36 O 22,19 Gd 15,54

Gef.: C 46,39 H 6,26 N 10,32 Gd 15,61

Ersatzblatt

BEISPIEL 31

a) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-oxiranylmethoxy)-benzyl-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

17,38 g (27,9 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 1a) werden mit 900 mg (30 mMol) 80% Natriumhydrid in Paraffin in 300 ml Toluol unter Rühren gelöst und bei 40°C tropfenweise mit einer Lösung von 2,6 g (28 mMol) Epi-chlorhydrin versetzt. Nach einer Stunde wird vorsichtig mit 100 ml Wasser versetzt. Nach Schütteln werden die Phasen getrennt und anschließend wird die organische Phase nach Trocknen eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung liegen 15,5 g (22,8 mMol, 82% der Theorie) als farbloses Öl vor.

Analyse:

Ber.: C 63,69 H 8,61 N 4,12 O 23,56

Gef.: C 63,57 H 8,62 N 4,07

b) 15-[4-[N,N,N',N'-Tetrakis-(tert.-Butoxycarbonylmethyl)-2,3-diaminopropyl]-phenoxy}-12-aza-14-hydroxy-pentadecansäure-2-(butoxycarbonyl)-hydrazid

7,35 g (10,8 mMol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-oxiranylmethoxy)-benzyl-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester, gelöst in 100 ml Diethylether, werden mit 3,41 g (10,8 mMol) 11-Aminoundecansäure-2-(tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid in 100 ml Tetrahydrofuran versetzt und 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels liegt die Substanz analysenrein als farbloses Öl vor. Ausbeute 9,54 g (88,5% der Theorie).

Analyse:

Ber.: C 62,81 H 9,22 N 7,04 O 20,91

Gef.: C 62,65 H 9,23 N 7,15

-130-

c) 15-{4-[N,N,N',N'-Tetrakis-(carboxymethyl)-2,3-diaminopropyl]-phenoxy}-12-aza-14-hydroxy-pentadecansäurehydrazid

4.36 g (4.3 mMol) 15-{4-[2,3-N,N,N',N'-Tetrakis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-2,3-diaminopropyl]-phenoxy}-12-aza-14-hydroxy-pentadecansäure-[2-(butoxycarbonyl)-hydrazid] werden in 50 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gelöst und nach 5 Stunden wie für Beispiel 1e beschrieben, aufgearbeitet. Man erhält 2.86 g (3.2 mMol); 73% der Theorie) farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 145°C (Zersetzung)

Analyse: Ber.: C 55,59 H 7,62 N 10,45 O 26,27

Gef.: C 55,60 H 7,49 N 10,55

Gadolinium-Komplex:

Ber.: C 45,18 H 5,87 N 8,49 O 21,35 Gd 19,08

Gef.: C 45,20 H 5,88 N 8,62 Gd 19,09

ERSATZBLATT

-131-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44.01 H 5.59 N 8.27 O 20.80 Gd 18.58 Na 2.71
Gef.: C 43.95 H 5.61 N 8.23 Gd 18.38 Na 2.77

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44.82 H 6.33 N 8.25 O 28.14 Gd 15.44
Gef.: C 44.69 H 6.43 N 8.20 Gd 15.40

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 46.24 H 6.09 N 9.24 O 21.11 Gd 17.29
Gef.: C 46.23 H 6.11 N 9.28 Gd 17.17

ERSATZBLATT

BEISPIEL 32

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-oxiranylmethoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

16,35 g (21,0 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-hydroxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9f) werden mit 630 mg (21 mMol) Natriumhydrid (80% in Paraffin) in 300 ml Toluol unter Röhren gelöst und bei 40°C tropfenweise mit einer Lösung von 1,95 g (21 mMol) Epichlorhydrin in 20 ml Toluol versetzt. Nach Aufarbeitung wie für Beispiel 31 a beschrieben, liegen 15,4 g (88% der Theorie) farbloses Öl vor.

Analyse:

Ber.: C 63,20 H 8,80 N 5,02 O 22,96

Gef.: C 63,35 H 8,76 N 5,09

b) 15-[4-Aza-2,6-diamino-N,N,N',N"-pentakis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-hexyl]-phenoxy -12-aza-14-hydroxy-pentadecansäure-(2-tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid

7,5 g (9,0 mMol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-oxiranylmethoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester, gelöst in 100 ml trockenem Diethylether werden mit 2,85 g (9,0 mMol) 11-Aminoundecansäure-(2-tert.-butoxycarbonyl)-hydrazid in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt und 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel erhält man 9,12 g (88% der Theorie) eines farblosen Öls.

Analyse:

Ber.: C 62,58 H 9,27 N 7,29 O 20,84

Gef.: C 62,83 H 9,30 N 7,28

-133-

c) 15-[4-[4-Aza-2,6-diamino-N,N,N',N"-pentakis-(carboxymethyl)-hexyl]-phenoxyl]-12-aza-14-hydroxy-pentadecansäure-hydrazid

Wie für Beispiel 1e beschrieben wird die Titelverbindung in 80%iger Ausbeute in Form weißer Kristalle mit einem Schmelzpunkt oberhalb von 135°C (Zersetzung) erhalten.

Analyse:

Ber.: C 54,53 H 7,58 N 10,90 O 26,88

Gef.: C 54,62 H 7,48 N 10,88

Gadolinium-Komplex

Ber.: C 45,44 H 5,99 N 9,09 O 22,48 Cd 16,99

Gef.: C 45,38 H 6,02 N 9,05 Cd 16,76

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43,38 H 5,51 N 8,67 O 21,46 Gd 16,22 Na 4,74

Gef.: C 43,42 H 5,49 N 8,70 Gd 16,03 Na 4,77

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44,80 H 6,67 N 8,53 O 28,01 Gd 11,97

Gef.: C 44,84 H 6,70 N 8,51 Gd 11,88

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 47,15 H 6,34 N 10,23 O 21,91 Gd 14,35

Gef.: C 47,14 H 6,20 N 10,25 Gd 14,50

Ersatzblatt

BEISPIEL 33

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-5-(4-oxiranylmethoxybenzyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Analog zu Beispiel 32 a wird die Titelverbindung aus der in Beispiel 17 d beschriebenen Verbindung in 82%iger Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

Analyse:

Ber.: C 63,20 H 8,80 N 5,02 O 22,96

Gef.: C 63,15 H 8,69 N 4,93

b) 15-{4-[3-Aza-3-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-2-[(bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino)methyl]-5-[bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino]pentyl}-phenoxy}-12-aza-14-hydroxy-pentadecansäure-[2-(tert-butoxycarbonyl)-hydrazid

Wie für Beispiel 32b beschrieben, erhält man die Titelverbindung in 81%iger Ausbeute als klares Öl aus der in 33a beschriebenen Verbindung.

Analyse:

Ber.: C 62,58 H 9,27 N 7,29 O 20,84

Gef.: C 62,47 H 9,30 N 7,30

c) 15-{4-[3-Aza-3-(carboxymethyl)-2-[(bis-(carboxymethyl)-amino)methyl]-5-[bis-(carboxymethyl)-amino]pentyl]-phenoxy}-12-aza-14-hydroxy-pentadecansäurehydrazid

Wie für Beispiel 32c beschrieben, erhält man die Titelverbindung aus der in 32b beschriebenen Verbindung als farbloses Öl in 83%iger Ausbeute.

Analyse: Ber.: C 54,53 H 7,58 N 10,90 O 26,88

Gef.: C 54,60 H 7,55 N 10,95

Gadolinium-Komplex: Ber.: C 45,44 H 5,99 N 9,08 O 22,48 Gd 16,99

Gef.: C 45,43 H 5,70 N 9,21 Gd 17,01

-135-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 43,38 H 5,51 N 8,67 O 21,46 Gd 16,22 Na 4,74
Gef.: C 43,45 H 5,30 N 8,76 Gd 15,90 Na 4,73

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 44,80 H 6,67 N 8,53 O 28,01 Gd 11,97
Gef.: C 44,95 H 6,66 N 8,50 Gd 11,51

Morpholinsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 47,15 H 6,34 N 10,23 O 21,91 Gd 14,35
Gef.: C 47,16 H 6,32 N 10,31 Gd 14,39

Ersatzblatt

BEISPIEL 34

a) 3,6-Diaza-2,7-dioxo-4-(4-hydroxybenzyl)-suberinsäure-diethylester

23 g (96,4 mMol) 1,2-Diamino-1-(4-hydroxybenzyl)-ethan-dihydrochlorid werden mit 21,4 g (212 mMol) Triethylamin in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) eine Stunde bei 50°C gerührt und danach bei 5-10°C tropfenweise mit einer gekühlten Lösung von Oxalsäureethylesterchlorid (28,96, 212 mMol) mit 21,4 g (212 mMol) Triethylamin in 200 ml THF tropfenweise versetzt. Nach der Zugabe röhrt man noch eine Stunde bei Raumtemperatur, erhitzt 15 Minuten zum Rückfluß und dampft das Lösungsmittel ab. Man schlammmt in 500 ml Toluol auf, wascht gründlich mit Wasser und engt die organische Phase nach Trocknen wieder ein. Es bleibt das analysenreine Produkt in 86%iger (33,9 g) Ausbeute in Form farbloser Kristalle zurück.

Schmelzpunkt: 176°C (Zersetzung)

Analyse:

Ber.: C 55,73 H 6,05 N 7,64 O 30,56

Gef.: C 55,61 H 6,15 N 7,63

b) 3,6-Diaza-2,7-dioxo-4-(4-hydroxybenzyl)-suberinsäure-diamid

17,32 g (47,2 mMol) 3,6-Diaza-2,7-dioxo-4-(4-hydroxybenzyl)-suberinsäure-diethylester werden nach der für Beispiel 17B beschriebenen Methode zum Amid umgesetzt. Man erhält in 98%iger Ausbeute 14,28 g weißer Kristalle, die ab 285°C unter Braunkärfbung schmelzen

Analyse:

Ber.: C 50,64 H 5,23 N 18,17 O 25,94

Gef.: C 50,66 H 5,20 N 18,23

-137-

c) 3,6-Diaza-1,8-diamino-4-(4-hydroxybenzyl)-octan (Hydrochlorid)

6.16 g (20 mMol) 3,6-Diaza-2,7-dioxo-4-(4-hydroxybenzyl)-suberinsäurediamid werden in 200 ml absolutem THF aufgeschlämmt und mit Stickstoff ein langsamer Strom von Diboran (22,6 g NaBH₄ und 205 ml Bor trifluorid-Etherat) unter Rühren durchgeleitet. Man kocht 96 Stunden am Rückfluß, leitet nochmal die Hälfte der ursprünglichen Menge an Diboran ein und kocht weitere 2 Tage. Danach arbeitet man wie bei Beispiel 9e beschrieben auf. Die Ausbeute beträgt 5,65 g (71% der Theorie) an farblosen Kristallen, die sich ab 90°C zersetzen.

Analyse:

Ber.: C 39,36 H 7,11 N 14,12 O 4,03 Cl 35,36

Gef.: C 39,42 H 7,13 N 14,03 Cl 35,31

d) 3,6,9,12-Tetraaza-3,6,9,12-tetrakis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-7-(4-hydroxybenzyl)-tetradecandicarbonsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

13,21 g (33,1 mMol) 3,6-Diaza-1,8-diamino-4-(4-hydroxybenzyl)-octan Tetrahydrochlorid werden mit 38,7 g (198,6 mMol) Bromessigsäure tert.-butylester und 17,2 g (204,7 mMol) NaHCO₃ in 500 ml Dimethylformamid nach der für Beispiel 1a gegebenen Vorschrift zu 26,11 g (84% der Theorie) eines farblosen Öls umgesetzt.

Analyse:

Ber.: C 62,79 H 9,03 N 5,97 O 22,19

Gef.: C 62,78 H 8,87 N 5,96

ERSATZBLATT

-138-

e) 3,6,9,12-Tetraaza-3,6,9,12-tetrakis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-7-[4-(3-amino)-propoxybenzyl]-tetradecandicarbonsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

Die nach d) erhaltene 4-Hydroxybenzyl-Verbindung wird nach der für 1b angegebenen Vorschrift alkyliert. Das so (in 72%iger Ausbeute) erhaltene Produkt wird ohne Isolierung in die nächste Reaktionsstufe (Abspaltung der Amin-Schutzgruppe nach der in 1c angegebenen Vorschrift) eingesetzt. Man erhält die Titelverbindung in 82%iger Ausbeute analysenrein als farbloses Öl.

Analyse: Ber.: C 62.75 H 9.31 N 7.03 O 20.89

Gef.: C 62.70 H 9.28 N 7.13

f) 3,6,9,12-Tetraaza-3,6,9,12-tetrakis-(carboxymethyl)-7-[4-(3-amino)-propoxybenzyl]-tetradecandicarbonsäure

2.56 g (2.5 mMol) des nach e) erhaltenen Esters werden in 30 ml Trifluoresigsäure (wasserfrei) 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt danach in 300 ml Ether, saugt ab, suspendiert noch zweimal mit je 100 ml Ether und trocknet. Es bleiben 1.4 g farblose Kristalle (85% der Theorie) zurück.

Schmelzpunkt: oberhalb 135°C (Zersetzung)

Analyse:

Ber.: C 51.13 H 6.59 N 10.64 O 31.62

Gef.: C 51.25 H 6.62 N 10.50

Der Gadolinium-Komplex wird wie unter 1e angegeben erhalten:

Gadolinium-Komplex:

Ber.: C 41.42 H 4.96 N 8.62 O 25.61 Cd 19.36

Gef.: C 41.53 H 5.01 N 8.39 Cd 19.09

-139-

Analog der unter 1e angegebenen Vorschrift werden folgende Salze erhalten:

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 38,31 H 4,24 N 7,97 O 23,69 Gd 17,91 Na 7,85
Gef.: C 38,25 H 4,11 N 7,56 Gd 18,05 Na 7,86

Megluminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 42,11 H 6,56 N 8,01 O 32,05 Gd 11,25
Gef.: C 42,25 H 6,70 N 8,09 Gd 11,13

Ersatzblatt

BEISPIEL 35

^{111}In -Indium-Komplex vom Konjugat der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-[4-[3-(meleimidol)-propoxy]-benzyl]-undecansäure mit Fab-Fragmenten des monoklonalen Antikörpers 7810D11

a) Herstellung von Fab'_2 -Fragmenten:

16 mg (100 nMol) des Antikörpers 7810D11 werden in 1 ml eines Gemisches von 0,1 M-Acetatpuffer (pH 4,5) und 0,1 M Kochsalzlösung gelöst und nach Zugabe von 0,3 mg Pepsin 20 Stunden bei 37°C inkubiert. Nach Reinigung über Ultragel AcA 44 (Firma LKB) bei pH 7,0 und nach Gefriertrocknung erhält man 6,3 mg (63% der Theorie) der gewünschten Fragmente.

b) Herstellung und Kopplung von Fab-Fragmenten:

15 mg (150 nMol) der nach a) erhaltenen Fragmente werden in 14,5 ml 0,1 M-Phosphatpuffer (pH 6,0) gelöst und mit 0,15 ml einer 0,1 M-Mercaptoethylaminlösung in 0,1 M-Phosphatpuffer (pH 6,0) unter Zusatz von 15 mMol Ethylenediamintetraessigsäure gelöst. Nach 2-stündigem Inkubieren bei 37°C trennt man unter Argonschutz über eine Sephadex G 25-Säule ab. Eine Bestimmung der Sulfhydrylgruppen ergibt 238 nMol SH-Gruppen im Reaktionsansatz.

0,7 mg (2,15 μMol) des in Beispiel 9j beschriebenen Komplexbildners werden in 10 ml 0,1 M-Phosphatpuffer (pH 6,0) gelöst. Hierzu fügt man bei 4°C die oben hergestellte Lösung des Fab-Fragments und lässt über Nacht unter leichtem Schütteln (bei maximal 4°C) reagieren. Danach eluiert man über einen Kationenaustauscher, dialysiert gegen 0,1 M-Ammoniumacetatlösung und lyophilisiert. Man erhält 14,1 mg eines weißen Pulvers.

1 ml $^{111}\text{InCl}_3$ -Lösung (pH 5,5 83 mCi/ml) werden zu einer Lösung des Konjugats in 25 ml Puffer (20 mMol Natriumacetat; 150 mMol Natriumchlorid) gegeben und 4 Stunden inkubiert. Danach fügt man nochmal 5 ml 0,1 M Natriumacetatlösung zu, dialysiert und lyophilisiert. Man erhält 13,82 mg weißes Pulver mit einer spezifischen Aktivität von 5 mCi/mg.

BEISPIEL 36

^{111}I -Indium-Komplex vom Konjugat des monoklonalen Antikörpers 7B10D11 mit 15-[4-Aza-2,6-diamino-N,N,N',N"-pentakis-(carboxymethyl)-hexyl]-phenoxy}-12-aza-14-hydroxy-pentadecansäurehydrazid.

30 nMol des Antikörpers werden an einem makroporösen, stark sauren Kationenaustauscher gebunden, der zuvor mit einem 0,1 m-Natriumacetatpuffer (pH 5) aquilibriert wurde und sich in einer durch Aluminiumfolie vor Lichteinfall geschützten Säule befindet. Dann spült man mit 0,03 m Natriumperjodat in Acetatpuffer, bis das Perjodat im Eluat auftaucht. Man unterbricht das Spülen für 30 Minuten, wäscht dann mit Acetatpuffer und zieht dann eine Lösung, die 0,03 m an dem obigen Hydrazid (Beispiel 32) und 0,1 m an Natriumcyanoborhydrid ist, auf. Nach 2 Stunden eluiert man nicht-gekoppelten Komplexbildner mit Acetatpuffer; das Konjugat wird mit einem Kochsalzgradienten eluiert. Nach Entsalzen wird gefriergetrocknet. Man erhält 4,5 mg Konjugat, das wie in Beispiel 35 beschrieben, in den ^{111}I Indium-Komplex überführt wird.

BEISPIEL 37**a) N-Carbobenzoxyserin-(2-carbobenzoxyminoethylen)-amid**

7,34 g (30,7 mMol) N-Carbobenzoxyserin werden nach der für Beispiel 9b angegebenen Vorschrift mit den entsprechenden Mengen Chlorameisensäureethyl-ester, Triethylamin und N-(2-Aminoethyl)-carbaminsäurebenzylester-Hydrochlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 10,33 g (81%) farbloses Kristallizat.

Schmelzpunkt: 167°C

Analyse:

Ber.: C 60,71 H 6,06 N 10,11 O 23,1

Gef.: C 60,75 H 5,98 N 10,15

-142-

b) (2-Aminoethyl)-serinamid

13,46 g (N-Carbobenzoxyserin-(2-carbobenzoxyaminoethylen)-amid werden in 200 ml Methanol in Gegenwart von 1,37 g 10% Palladium-Kohle solange hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Man filtriert vom Katalysator ab und entfernt alle flüchtigen Anteile an der Ölpumpe. Es hinterbleibt ein zähes, teilweises kristallines Öl.

Ausbeute 4,67 g (98%)

Analyse:

Ber.: C 40,80 H 8,89 N 28,55 O 21,74

Gef.: C 40,71 H 8,85 N 28,30

c) 1-Hydroxymethyl-1,3,5-triazapentan Trihydrochlorid

Analog zur Vorschrift für Beispiel 9e erhält man die Titelverbindung in 67%iger Ausbeute aus dem vorstehend beschriebenen Amid als weißes, kristallines Pulver.

Schmelzpunkt: 236°C (Zersetzung)

Analyse:

Ber.: C 24,75 H 7,47 N 17,32 O 6,59 Cl 43,84

Gef.: C 24,71 H 7,40 N 17,41 Cl 43,98

d) 4-Hydroxymethyl-3,6,9-triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecansäure-di-tert.-butyl-diester

Die Titelverbindung wird analog zur Vorschrift für Beispiel 1a in 78% Ausbeute (nach Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Hexan = 1/2) als farbloses Öl gewonnen.

Analyse:

Ber.: C 59,71 H 9,31 N 5,97 O 25,0

Gef.: C 59,66 H 9,32 N 5,99

Ersatzblatt

-143-

- e) Den Gadolinium-Komplex bzw. seine Salze erhält man wie in Beispiel 1e beschrieben.

Gadolinium-Komplex

Analyse:

Ber.: C 42,55 H 5,95 N 9,92 O 41,56

Gef.: C 43,08 H 5,88 N 9,73

Natrium-Salz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 30,04 H 3,53 N 7,00 O 29,35 Gd 26,22 Na 3,83

Gef.: C 30,51 H 3,55 N 7,04 Gd 26,22 Na 3,88

N-Methylglucaminsalz des Gadolinium-Komplexes

Analyse:

Ber.: C 31,19 H 3,83 N 7,27 O 30,46 Gd 27,22

Gef.: C 31,70 H 3,84 N 7,21 27,36

ERSATZBLATT

-144-

BEISPIEL 38

a) Bis-1,4-{4-(2,6-di-[bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino]-4-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-aza-hexamethylen)-phenoxy}-butan

13.7 g (17.56 mMol) 4-(4-Hydroxybenzyl)-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9f) werden in trockenem Toluol (100 ml) gelöst, mit 530 mg (17.6 mMol) NAH (80% Suspension in Paraffin) vorsichtig versetzt und 10 Minuten auf 40 bis 50°C erwärmt. Danach kühlt man auf 0°C ab und versetzt mit 1.9 g (8.8 mMol) Di-brombutan in 10 ml Toluol. Man lässt auf Zimmertemperatur aufwärmen und erwärmt dann noch 30 Minuten auf 80-100°C. Nach Filtrieren über Glaswolle und Abziehen des Lösungsmittels chromatographiert man an Kieselgel. Man erhält so 10.5 g (6.5 mMol, 74% der Theorie) eines farblosen Öls.

Analyse:

Ber.: C 63,99 H 8,99 N 5,2 O 21,8

Gef.: C 64,57 H 9,11 N 5,18

b) Bis-1,4-{4-(2,6-di-[bis(carboxymethyl)-amino]-4-(carboxymethyl)-aza-hexamethylen)-phenoxy}-butan

Wie für Beispiel 1e beschrieben, erhält man den freien Komplexbildner in 73%iger Ausbeute in Form weißer Kristalle vom Schmelzpunkt 228°C. (Zersetzung)

Analyse: Ber.: C 52,46 H 6,12 N 7,98 O 33,42

Gef.: C 52,1 H 6,12 N 8,05

-145-

Den Gadoliniumkomplex sowie dessen Salze erhält man quantitativ wie in Beispiel 1e beschrieben.

Gd-Komplex

Analyse: Ber.: C 40,58 H 4,29 N 6,17 O 25,85 Gd 23,09
Gef.: C 40,21 H 4,32 N 6,18 Gd 23,32

Natriumsalz des Gd-Komplexes

Analyse: Ber.: C 39,31 H 4,01 N 5,97 O 25,04 Na 3,27 Gd 22,37
Gef.: C 38,91 H 3,94 N 6,08 Na 3,31 Gd 22,11

N-Methylglucaminsalz des Gd-Komplexes

Analyse: Ber.: C 41,48 H 5,92 N 6,53 O 31,36 Gd 14,68
Gef.: C 42,27 H 5,84 N 6,47 Gd 14,62

BEISPIEL 39

a) N,N'-Bis-[4-[3-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-aza-5-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino-2-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-aminomethyl]-pentamethylenphenoxy-azetyl]-hydrazid

Zu einer Lösung von 4,18 g (4,99 mMol) 5-[4-(carboxymethoxy)-benzyl]-3,6,9-triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-undecansäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 24a) und äquimolaren Mengen Triethylamin und Chlorameisensäureisobutylester, die man in 250 ml Tetrahydrofuran bei 0°C unter Feuchtigkeitsausschluß bereitet, fügt man langsam unter weiterem Kühlen eine Lösung aus 74 mg (2,49 mMol) Hydrazin in 50 ml Tetrahydrofuran. Nach einer Stunde Rühren bei 5°C, einer weiteren Stunde bei Raumtemperatur und 30 Minuten bei 45°C kühlt man ab, engt ein und nimmt in Essigester auf. Nach Filtrieren wäscht man mehrmals mit Wasser und 0,1 n Salzsäure. Schließlich wird an Kieselgel mit Ether/Hexan chromatographiert.

Man erhält 3,17 g (76% der Theorie) eines farblosen Öls.

Analyse: Ber.: C 61,77 H 8,55 N 6,7 O 22,96

Gef.: C 62,26 H 8,52 N 6,61

b) N,N'-Bis-[4-[3-(carboxymethyl)-aza-5-bis-(carboxymethyl)-amino-2-bis-(carboxymethyl)-aminomethyl]-pentamethylenphenoxyacetyl]-hydrazid

Den freien Komplexbildner erhält man nach der für Beispiel 1e gegebenen Vorschrift in 78% Ausbeute als weißes Pulver vom Schmelzpunkt 205°C (Zersetzung).

Analyse: Ber.: C 49,72 H 5,62 N 10,08 O 34,56

Gef.: C 49,77 H 5,67 N 10,03

-147-

Den Gadoliniumkomplex sowie dessen Salze erhält man quantitativ wie in Beispiel 1e beschrieben.

Gd-Komplex

Analyse: Ber.: C 38,92 H 3,97 N 7,89 O 27,05 Gd 22,15
Gef.: C 38,71 H 3,91 N 7,87 Gd 22,34

Natriumsalz des Gd-Komplexes

Analyse: Ber.: C 37,75 H 3,71 N 7,65 O 26,23 Na 3,14 Gd 21,49
Gef.: C 37,82 H 3,70 N 7,72 Na 3,09 Gd 21,13

N-Methylglucaminsalz des Gd-Komplexes

Analyse: Ber.: C 40,39 H 5,68 N 7,63 O 31,99 Gd 14,29
Gef.: C 40,56 H 5,70 N 7,54 Gd 14,13

ERSATZBLATT

BEISPIEL 40

a) 1,12-Bis- 4-[3-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-aza-5-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino-2-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-aminomethyl]-pentamethylen-phenoxy -4,9-diaza-5,8-dioxo-dodecamethylen

Zu 8,36 g (9,99 mMol) 5-[4-3-aminopropoxy]-benzyl]-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triaza-undecansäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 18b) in 100 ml Toluol und einer äquimolaren Menge Triethylamin tropft man bei 0°C vorsichtig 770 mg (4,96 mMol) Bernsteinsäuredichlorid zu. Danach erhitzt man kurz zum Rückfluß, filtriert, wäscht die organische Phase gründlich mit Wasser und chromatographiert an Kieselgel. Man erhält schließlich 7,62 g (82% der Theorie) eines farblosen Öls.

Analyse: Ber.: C 62,92 H 9,05 N 7,48 O 20,52

Gef.: C 61,93 H 8,95 N 7,56

b) 1,12-Bis- 4-[3-(carboxymethylaza)-5-bis-carboxymethyl)-amino2-bis-(carboxymethyl)-aminomethyl -pentamethylen-phenoxy]-4,9-diaza-5,8-dioxododecamethylen

Wie für Beispiel 1e beschrieben, erhält man den freien Komplexbildner in 78% Ausbeute.

Schmelzpunkt: 220°C (Zersetzung)

Analyse: Ber.: C 53,20 H 6,77 N 10,69 O 29,32

Gef.: C 52,82 H 6,80 N 10,76

-149-

Den Gadoliniumkomplex sowie dessen Salze erhält man quantitativ wie in Beispiel 1e beschrieben.

Gd-Komplex

Analyse: Ber.: C 43.05 H 5.1 N 8.65 O 23.73 Gd 19.43
Gef.: C 43.28 H 5.1 N 8.74 Gd 19.51

Natriumsalz des Gd-Komplexes

Analyse: Ber.: C 41.92 H 4.85 N 8.42 O 23.10 Na 2.76 Gd 18.92
Gef.: C 42.63 H 4.81 N 8.28 Na 2.71 Gd 18.57

N-Methylglucaminsalz des Gd-Komplexes

Analyse: Ber.: C 43.06 H 6.30 N 8.17 O 29.34 Gd 13.11
Gef.: C 43.91 H 6.19 N 8.29 Gd 13.06

Ersatzblatt

BEISPIEL 41

a) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-{5-<2-oxo-2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-thieno-[3,4-d]imidazol-4-yl}-valerylamino)-propoxy]-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester

341,4 mg (1 mmol) N-Hydroxysuccinimidobiotin (Pierce Chem. Comp.) werden mit 679,9 mg (1 mmol) 3,6-Diaza-3,6-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-[4-(3-aminopropoxy)-benzyl]-suberinsäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 1c) in 6 ml DMF versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingedampft und an Kieselgel chromatographiert (Toluol/Eisessig/Ethylacetat/Methanol = 6:4:4:3). Die dünnenschichtchromatographisch reinen Fraktionen werden vereinigt, die Lösung im Vakuum eingedampft und über KOH getrocknet. Ausbeute: 695 mg (78% der Theorie)

Analyse: Ber.: C 60,97 H 8,34 N 7,73 O 19,42 S 3,54
Gef.: C 61,05 H 8,29 N 7,71 S 3,30

b) 3,6-Diaza-3,6-bis-(carboxymethyl)-4-[4-(3-{5-<2-oxo-2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-thieno-[3,4-d]imidazol-4-yl}-valerylamino)-propoxy]-benzyl]-suberinsäure

453 mg (0,5 mmol) der Verbindung 41a werden mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird mit trockenem Diethylether gefällt, der Niederschlag mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 298 mg (90% der Theorie)

Analyse: Ber.: C 52,85 H 6,40 N 10,27 O 25,81 S 4,70
Gef.: C 52,79 H 6,49 N 10,20 S 4,59

Der Gadolinium-Komplex wird nach der unter Beispiel 1e beschriebenen Vorgehensweise hergestellt.

Analyse: Ber.: C 43,10 H 4,82 N 8,38 O 21,05 S 3,84 Gd 18,81
Gef.: C 43,01 H 4,79 N 8,45 S 3,97 Gd 18,47

BEISPIEL 42

a) 3,6,9-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-undecandisäure

7,80 g (10 mmol) 3,6,9-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)-3,6,9-tris-(tert.-butoxy-carbonylmethyl)-undecandisäure-bis-(tert.-butyl)-diester (Beispiel 9f) werden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst und nach einer Stunde mit Diethylether gefällt. Nach Chromatographie an Kieselgel in Ethanol/konz. Ammoniak-/Wasser (8:1:1) werden die gereinigten Fraktionen über Amberlite IR 120 (H^+) gegeben und das saure Eluat gefriergetrocknet. Ausbeute: 4,09 g (82% der Theorie)

Analyse: Ber.: C 50,50 H 5,85 N 8,41 O 35,24

Gef.: C 50,39 H 5,85 N 8,34

b) Gadolinium-Komplex der 3,6,9-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-undecandisäure

0,50 g (1 mmol) der in Beispiel 42a beschriebenen Komplexsäure werden in 40 ml Wasser gelöst und mit 181 mg (0,5 mmol) Gd_2O_3 versetzt, 30 Minuten bei 80°C gerührt, filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0,65 g (99,4% der Theorie)

Analyse: Ber.: C 38,58 H 4,01 N 6,43 O 26,92 Gd 24,06

Gef.: C 38,39 H 4,02 N 6,47 Gd 24,11

BEISPIEL FÜR DIE NMR DIAGNOSTIK IN VIVO

Darstellung der Gallenblase und eines Coloncarcinoms im Kernspintomographen

Einer Nacktmaus (Balb/c nu/nu, weibl., 20 g) mit subcutan implantiertem HT29 Coloncarcinom wurden 0.1 mmol/kg des Gadoliniumkomplexes der 3,6,9-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-undecansäure (Beispiel 42) gelöst in 200 µl physiologischem Phosphatpuffer i.v. appliziert.

Es wurden Aufnahmen vor und nach Applikation des Kontrastmittels mit einer Spin-Echo-Sequenz ($T_R = 400$ msec, $T_E = 30$ msec) im Bereich von Leber und Tumor gemacht. Die Untersuchungen wurden in einem 2 Tesla Kernspintomographen der Firma General Electric durchgeführt.

Die Abbildung zeigt drei Aufnahmen; eine vor und zwei nach der Applikation des Kontrastmittels. Die Gallenblase ist 30 Minuten nach Applikation deutlich vom umgebenden Lebergewebe abgehoben. Der Tumor zeigt sofort nach Applikation eine Signalverstärkung im Randbereich, während nach 30 Minuten im gesamten Tumor eine deutliche Signalzunahme erkennbar ist.

-153-

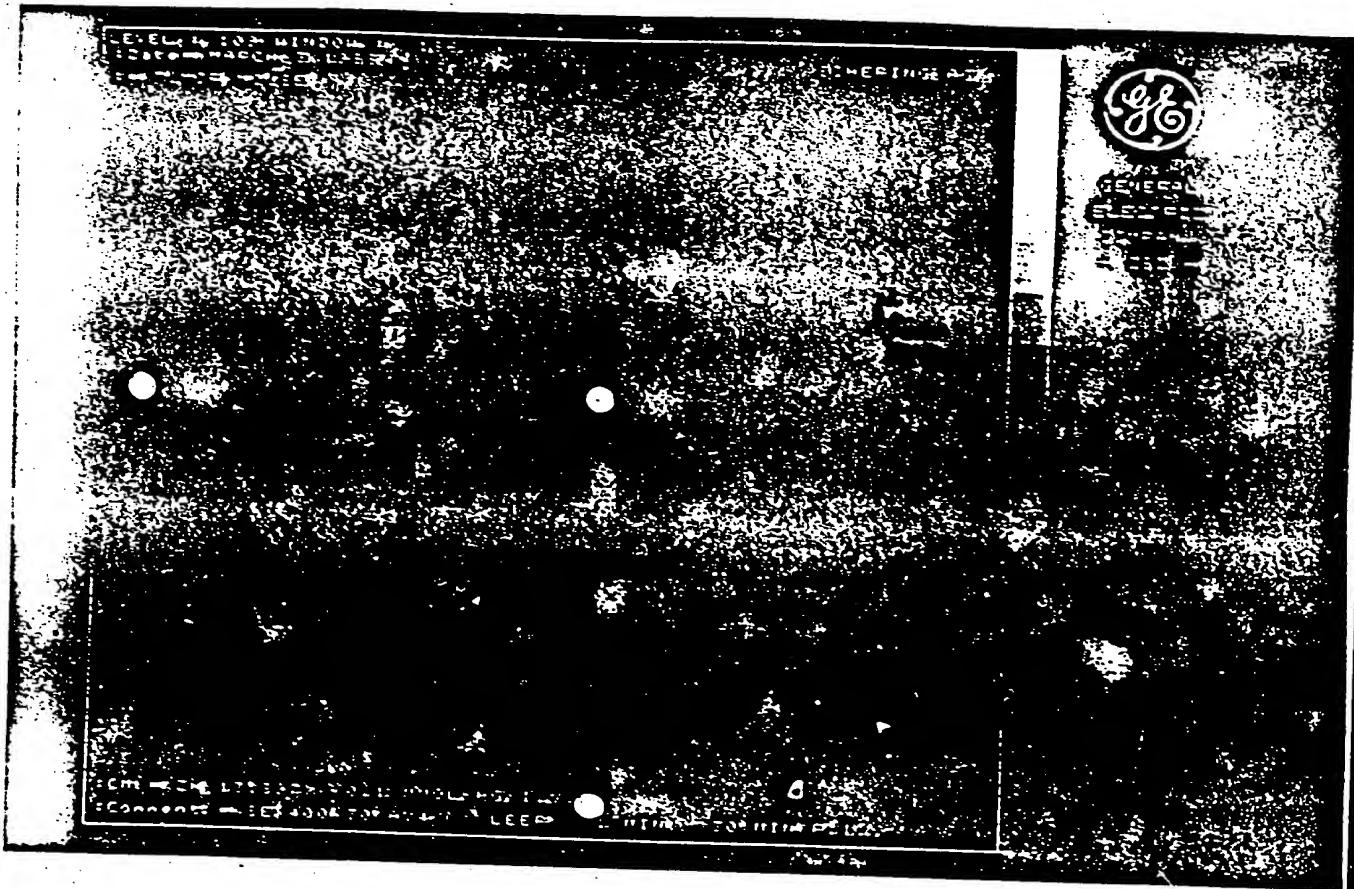
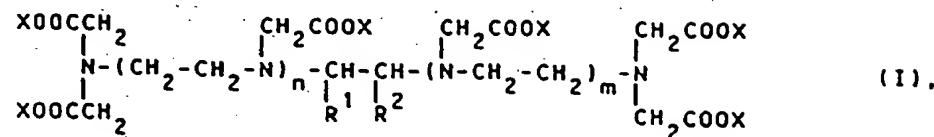


Abbildung: Transversalschnitt durch eine Nacktmäuse im Bereich der Leber und des subcutanen Tumors (rechts). Aufnahmesequenz Spin-Echo ($T_R = 400$ msec, $T_E = 30$ msec). Links oben die Aufnahme vor, rechts oben die Aufnahme 1 Minute und rechts unten die Aufnahme 30 Minuten nach Applikation des Kontrastmittels.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

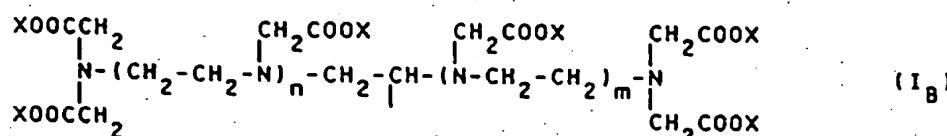
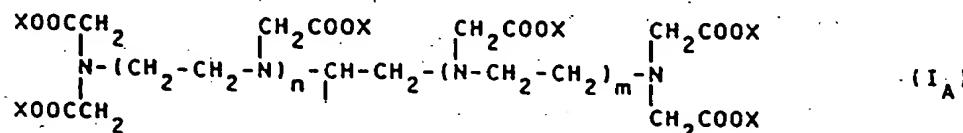


worin

n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 und 4.

X für ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83

R^1 und R^2 verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls Imino-, Phenoxy-, Phenlenimino-, Amido-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel und/oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/ oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_0-C_{20} -Alkylengruppe, die am Ende entweder ein zweites Molekül der allgemeinen Formel I oder I_B



eine funktionelle Gruppe oder gebunden über diese funktionelle Gruppe ein Bio- oder Makromolekül aufweist.

stehen.

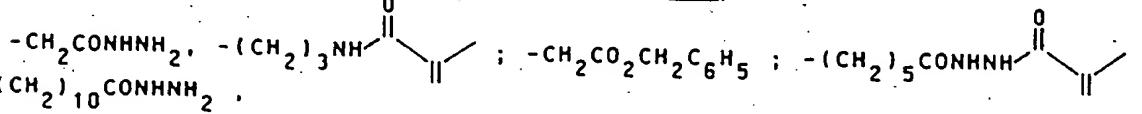
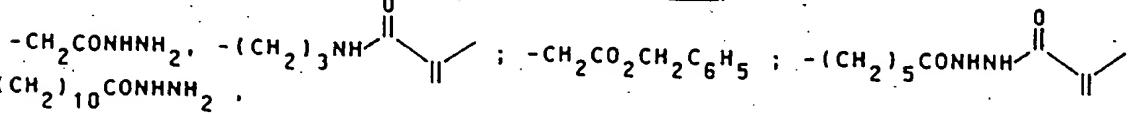
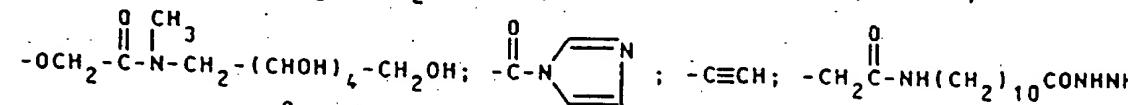
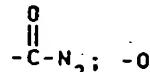
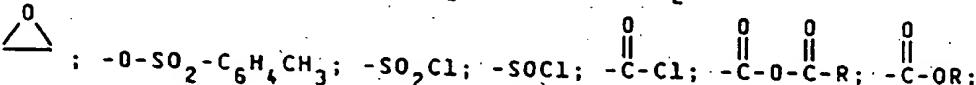
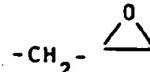
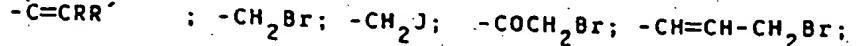
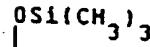
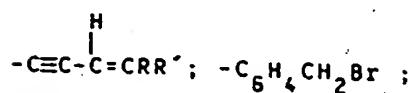
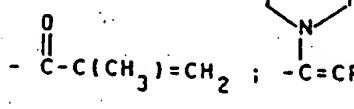
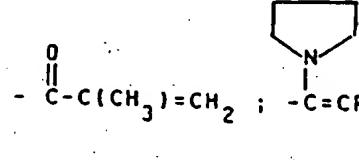
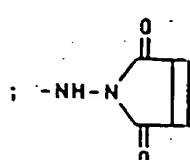
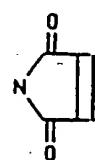
mit der Maßgabe, daß n und m zusammen nicht mehr als 4 ergeben und daß, wenn X für ein Metallionenäquivalent steht, mindestens zwei der Substituenten X diese Bedeutung haben.

sowie deren Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen oder Amino-säuren.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X Wasserstoff-atome darstellt.

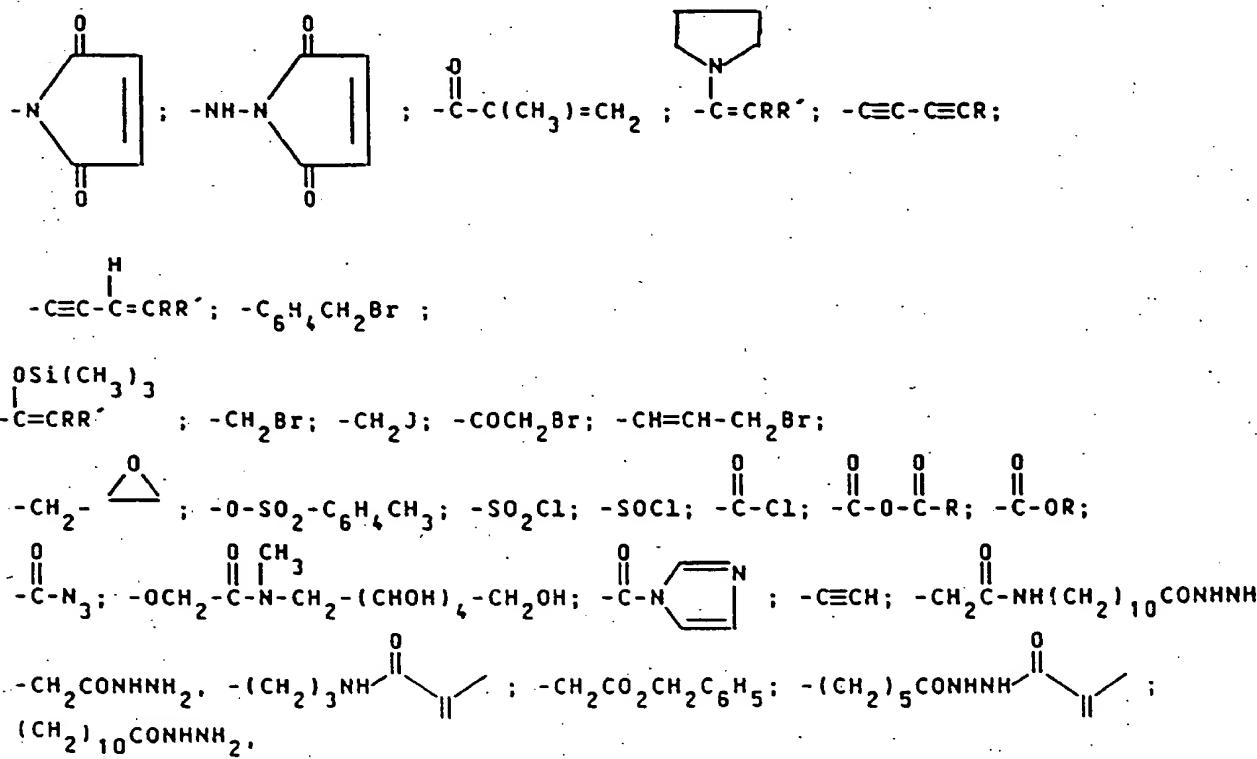
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei der Substituenten X Metallionenäquivalente mindestens eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 oder 57-83 oder mindestens eines Radionuklids eines Elements der Ordnungszahlen 27, 29, 31, 32, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70 oder 77 sind.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ für ein Wasserstoffatom und R² für eine gegebenenfalls Imino-, Phenyleneoxy-, Phenyl-enimino-, Amido-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel-und/-oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercap-to-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/ oder Aminogruppe(n) substituierte C₀-C₂₀ Alkylengruppe, die am Ende als funktionelle Gruppe -NH₂; -NHR; -NNHH₂; -NRNH₂; -SH, -OH, -COCH₃



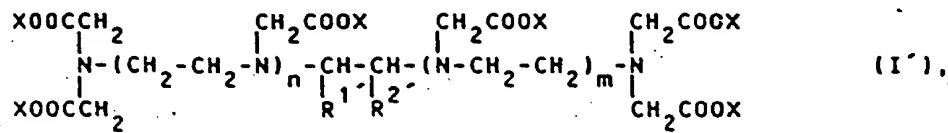
wobei R und R' gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen gesättigten oder ungesättigten gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierten C₁-C₂₀-Alkylrest oder eine Phenylgruppe bedeuten, aufweist, steht.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R² für ein Wasserstoffatom und R¹ für eine gegebenenfalls Imino-, Phenoxy-, Phenyleneimino-, Amido-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/oder Aminogruppe(n) substituierte C₀-C₂₀-Alkylengruppe, die am Ende als funktionelle Gruppe -NH₂; -NHR; -NHNH₂; -NRNH₂; -SH; -OH; -COCH₃:



wobei R und R' gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierten C₁-C₂₀-Alkylrest oder eine Phenylgruppe bedeuten, aufweist, steht.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ für ein Wasserstoffatom steht und R² ein Bio- oder Makromolekül enthält.
7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R² für ein Wasserstoffatom steht und R¹ ein Bio- oder Makromolekül enthält.
8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das in R¹ bzw. R² enthaltene Bio- oder Makromolekül ein Antikörper, ein Antikörper-Fragment, ein Avidin-BiotinAntikörper oder Avidin-Biotin-Antikörper-Fragment ist.
9. Verbindungen der allgemeinen Formel I'



wörin

n, m und X die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben,

R^{1'} und R^{2'} die für R¹ und R² angegebene Bedeutung haben, jedoch kein Bio- oder Makromolekül aufweisen,

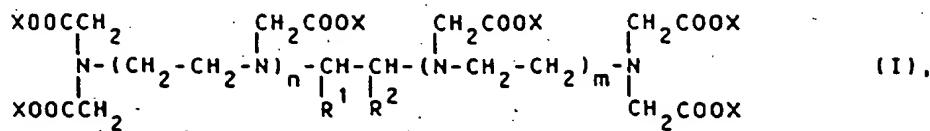
sowie deren Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen oder Aminosäuren.

10. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung nach Anspruch 1 bis 9, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

11. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 3 für die Herstellung von Mitteln für die NMR-, Röntgen-, Radio-Diagnostik oder Radiotherapie.

12. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung der allgemeinen Formel I' gemäß Anspruch 9 als Hapten für die Herstellung von Antikörpern.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

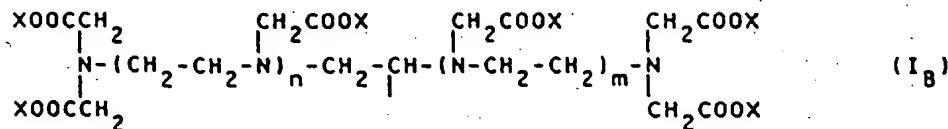
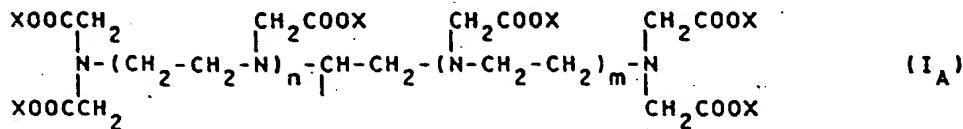


worin

n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 und 4,

X für ein Wasserstoffatom und/oder ein Metallionenäquivalent eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83,

R¹ und R² verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls Imino-, Phenoxy-, Phenlenimino-, Amido-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel und/oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₀-C₂₀-Alkylengruppe, die am Ende entweder ein zweites Molekül der allgemeinen Formel I_A oder I_B



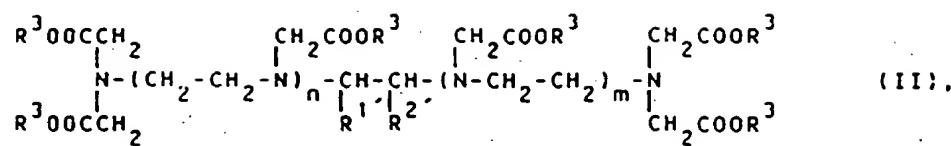
eine funktionelle Gruppe oder gebunden über diese funktionelle Gruppe ein Makromolekül aufweist,

stehen,

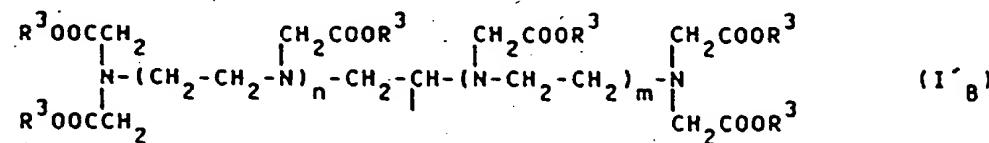
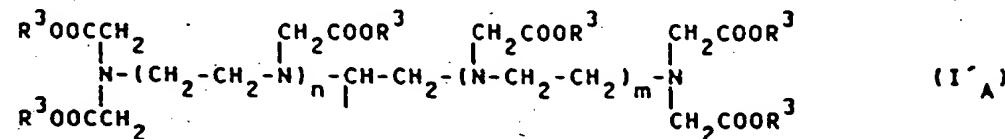
mit der Maßgabe, daß n und m zusammen nicht mehr als 4 ergeben und daß, wenn X für ein Metallionenäquivalent steht, mindestens zwei der Substituenten X diese Bedeutung haben,

sowie deren Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen oder Aminosäuren,

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin n und m die oben genannte Bedeutung haben, R¹ und R² verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls Imino-, Phenoxy-, Phenlenimino-, Amido-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel-und/oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thioxo- und/oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₀-C₂₀-Alkylengruppe, die am Ende entweder ein zweites Molekül der allgemeinen Formel (I'_A) oder (I'_B)



oder eine funktionelle Gruppe aufweist,

stehen,

und R³ einen C₁-C₆-Alkylrest darstellt,

verseift,

die so erhaltenen Säuren der allgemeinen Formel II' mit R³ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms gewünschtenfalls

a) in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metallocid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene azide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

oder

b) in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metallocid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49, oder 57-83 umsetzt und anschließend die so erhaltenen Metallkomplexe in an sich bekannter Weise über die in R¹ bzw. R² enthaltene funktionelle Gruppe an ein Bio- oder Makromolekül bindet und, falls gewünscht, vorhandene azide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

oder

c) in an sich bekannter Weise über die in R¹ bzw. R² enthaltene funktionelle Gruppe an ein Bio- oder Makromolekül bindet und anschließend in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metallocid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene azide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kopplung des Makromoleküls an den funktionalisierten Komplex oder Liganden sowie, im Falle der Kopplung an den Liganden, die nachfolgende Komplexierung mit dem/den gewünschten Metallionen an einer stationären Phase durchführt.

15. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Mittel gemäß Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, daß man die in Wasser oder physiologischer Salzlösung gelöste oder suspendierte Komplexverbindung, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, in eine für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Form bringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 88/00199

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC
 Int. Cl. 4 C 07 C 101/26; 109/097 109/087; 109/093; 103/38, 103/60; 93/06
 103/46; A 61 K 49/00

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ¹

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl. 4	C 07 C 101/00; C 07 C 103/00; C 07 D 207/00; C 07 C 109/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ²

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ³

Category ⁴	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	EP, A, 0178125 (MALLINCKRODT, INC.) 16 April 1986 see example: claims	1-15
X	US, A, 4622420 (MEARES) 11 November 1986 see columns 9-10, table; examples 7-14.	1-15
X	US, A, 4339426 (MEARES) 13 July 1982 see example 1	1-15
X	US, A, 4652519 (WARSHAWSKY) 24 March 1987 see example; claims	1-15
X	US, A, 3994966 (SUNDBERG) 30 November 1976 see example; claims; column 1, lines 28-36	1-15
X	DE, A, 3401052 (SCHERING AG) 26 July 1984 see claims; page 15; examples (cited in the application)	1-15
X	EP, A, 0165716 (MICROMEDIC SYSTEMS) 27 November 1985 see claims	1-15
X	US, A, 3364165 (ZIMMERMANN) 16 January 1968 see column 3, lines 50-58; column 5, lines 51,52	1-5,9

* Special categories of cited documents: ¹⁰

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

23 June 1988 (23.06.88)

Date of Mailing of this International Search Report

18 July 1988 (18.07.88)

International Searching Authority

EUROPEAN PATENT OFFICE

Signature of Authorized Officer

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	Analytical Chemistry, vol. 40, No. 11, September 1968, (Columbus, Ohio, US), J.L. Sudmeier et al.: "Chelation studies by conformational analysis. Proton magnetic resonance of dl-propylenediaminetetraacetic acid", pages 1693-1698	1-5, 9
X	Journal of Chromatography, vol. 25, 1966, (Amsterdam, NL), R.A. Bailey et al.: "Electromigration studies of some complexes of some group III metals", pages 442-446	1-5, 9
X	Chemical Abstracts, vol. 105, 1986, (Columbus, Ohio, US), see page 364, abstract 232452p, & US, 727919 (UNITED STATES DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 11 April 1986 & 11th Collective Index, pages 30518CS, 30548CS, 30751CS	1-15
X	Chemical Abstracts, vol. 105, No. 7, 18 August 1986, (Columbus, Ohio, US), M.W. Brechbiel et al.: "Synthesis of 1-(p-isothiocyanatobenzyl) derivatives of DTPA and EDTA. Antibody labeling and tumor-imaging studies", see page 300, abstract 57095a, & Inorg. Chem. 1986, 25(16), 2772-81	1-15
X	Chemical Abstracts, vol. 98, No. 15, 11 April 1983, (Columbus, Ohio, US), K. Machajova et al.: "Biological evaluation of diamine complexanes of surfactant type", see page 192, abstract 120828w, & Farm. Obz. 1983, 52(1), 43-50	1-5, 9
X	Chemical Abstracts, vol. 99, No. 23, 5 December 1983, (Columbus, Ohio, US), T. Naruse et al.: "Water soluble corrosion inhibitors", see page 705, abstract 194400t, & Aichi-ken Kogyo Gijutsu Senta Hokoku 1982, (17), 1-6	1-5, 9
X	Chemical Abstracts, vol. 71, No. 5, 4 August 1969, (Columbus, Ohio, US), V. Novak et al.: "Complexons. XVI. Acid-base and chelating properties of complexons of the type 1,2-diaminoalkane- and 1,2-diamino-isoalkane-N,N,N',N"-tetraacetic acids", see page 270, abstract 25207b, & Chem. Zvesti 1969, 23(3), 161-5 & 8th Collective Index, pages 303S, 368S, 380S, 413S	1-5, 9
X	Chemical Abstracts, vol. 73, No. 19, 9 November 1970, (Columbus, Ohio, US), O.I. Samoilova et al.: "Substances with complexing capabilities. XIII. 1-Hydroxy-2,3-diaminopropanetetraacetic acid", see page 326, abstract 98343u, & Zh. Org. Khim. 1970, 6(8), 1574-7	1-5, 9
X	Chemical Abstracts, vol. 70, No. 13, 31 March 1969,	1-5, 9

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category*	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
	(Columbus, Ohio, US), see page 298, abstract 57167j, & SU, 229533 (Ordzhonikidze, S., All-Union Scientific- Research Chemical-Pharmaceutical Institute) 23 October 1968.	
X	Chemical Abstracts, vol. 93, No. 21, 24 November 1980, (Columbus, Ohio, US), A.M. Creighton et al.: "Bisdioxopiperazines", see page 26, abstract 197550d, & Med. Chem., Proc. Int. Symp., 6th 1978 (Pub. 1979), 281-8 & 10th Collective Index, page 23034CS	1-5,9
X	Chemical Abstracts, vol. 74, No. 13, 29 March 1971, (Columbus, Ohio, US), I.V. Podgornaya et al.: "Effect of complexons (hydroxy- and sulfo derivatives of EDTA and iminodiacetic acid) on the behavior of cerium-144 in an organism", see page 61, abstract 61428v, & Tr. Inst. Ekol. Rast. Zhivotn., Ural Filial. Akad. Nauk SSSR 1970, No. 68, 76-80	1-5,9
X	DE, A, 2163601 (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORP.) 22 June 1972 see examples 2-12	1-5,9

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 8800199
SA 21454

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EPO file on 07/07/88. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A- 0178125	16-04-86	JP-A-	61093131	12-05-86
		AU-A-	4845185	17-04-86
		US-A-	4659839	21-04-87
US-A- 4622420	11-11-86	CA-A-	1178951	04-12-84
US-A- 4339426	13-07-82	CA-A-	1154436	27-09-83
US-A- 4652519	24-03-87	Keine		
US-A- 3994966	30-11-76	JP-A-	49075542	20-07-74
DE-A- 3401052	26-07-84	LU-A-	85177	24-05-84
		SE-A-	8400254	22-07-84
		FR-A,B	2539996	03-08-84
		AU-A-	2355984	26-07-84
		JP-A-	59139390	10-08-84
		GB-A-	2137612	10-10-84
		NL-A-	8400079	16-08-84
		GB-A,B	2169598	16-07-86
		GB-A,B	2169599	16-07-86
		US-A-	4647447	03-03-87
		CH-B-	660183	31-03-87
		FR-A-	2590484	29-05-87
		BE-A-	898708	16-05-84
		AU-A-	1018488	28-04-88
EP-A- 0165716	27-12-85	JP-A-	61000092	06-01-86
		AU-A-	4279885	28-11-85
		US-A-	4672028	09-06-87
US-A- 3364165		Keine		
DE-A- 2163601	22-06-72	NL-A-	7117573	23-06-72
		FR-A,B	2154389	11-05-73
		GB-A-	1374979	20-11-74
		AU-A-	3683771	21-06-73
		CH-A-	563996	15-07-75
		CH-A-	563997	15-07-75

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 8800199

SA 21454

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDI file on 07/07/XX. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2163601		CH-A- 564541 31-07-75 AU-B- 470566 18-03-76 CA-A- 1002049 21-12-76 BE-A- 776958 20-06-72 SE-B- 400286 20-03-78	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 88/00199

I. KLASSEKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben) Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int Cl. C 07 C 101/26; 109/097 109/087; 109/093; 103/38; 103/60; 93/06; 103/46; A 61 K 49/00	
--	--

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierte Sachgebiete		Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷
Klassifikationssystem		Klassifikationsymbole
Int Cl.	C 07 C 101/00; C 07 C 103/00; C 07 D 207/00; C 07 C 109/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	EP, A, 0178125 (MALLINCKRODT, INC.) 16. April 1986 siehe Beispiele; Ansprüche --	1-15
X	US, A, 4622420 (MEARES) 11. November 1986 siehe Spalten 9-10, Tabelle: Beispiele 7-14 --	1-15
X	US, A, 4339426 (MEARES) 13. Juli 1982 siehe Beispiel 1 --	1-15
X	US, A, 4652519 (WARSHAWSKY) 24. März 1987 siehe Beispiele; Ansprüche --	1-15
X	US, A, 3994966 (SUNDBERG) 30. November 1976 siehe Beispiel; Ansprüche; Spalte 1, Zeilen 28-36 --	1-15
		..

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 23. Juni 1988	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 18 JUL. 1988
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Beamten  P.C.G. VAN DER PUTTEN

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE, A, 3401052 (SCHERING AG) 26. Juli 1984 siehe Ansprüche; Seite 15; Beispiele in der Anmeldung erwähnt --	1-15
X	EP, A, 0165716 (MICROMEDIC SYSTEMS) 27. November 1985 siehe Ansprüche --	1-15
X	US, A, 3364165 (ZIMMERMANN) 16. Januar 1968 siehe Spalte 3, Zeilen 50-58; Spalte 5, Zeilen 51,52 --	1-5,9
X	Analytical Chemistry, Band 40, Nr. 11, September 1968, (Columbus, Ohio, US), J.L. Sudmeier et al.: "Chelation studies by conformational analysis. Proton magnetic resonance of dl-propylenediaminetetraacetic acid", Seiten 1693-1698 --	1-5,9
X	Journal of Chromatography, Band 25, 1966, (Amsterdam, NL), R.A. Bailey et al.: "Electromigration studies of some complexes of some group III metals", Seiten 442-446 --	1-5,9
X	Chemical Abstracts, Band 105, 1986, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 364, Zusammenfassung 232452p, & US, 727919 (UNITED STATES DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 11. April 1986 & 11th Collective Index, Seiten 30518CS, 30548CS, 30751CS --	1-15
X	Chemical Abstracts, Band 105, Nr. 7, 18. August 1986, (Columbus, Ohio, US), M.W. Brechbiel et al.: "Synthesis of 1-(p-isothiocyanatobenzyl) derivatives of DTPA and EDTA. Antibody labeling and tumor-imaging studies", siehe Seite 300, Zusammenfassung 57095a, & Inorg. Chem. 1986, 25(16), 2772-81 --	1-15
X	Chemical Abstracts, Band 98, Nr. 15, 11. April 1983, (Columbus, Ohio, US), K. Machajova et al.: "Biological evaluation of diamine complexanes of surfactant type", siehe Seite 192, Zusammenfassung 120828w, & Farm. Obz. 1983, 52(1), 43-50 --	1-5,9
X	Chemical Abstracts, Band 99, Nr. 23, 5. Dezember 1983, (Columbus, Ohio, US), T. Naruse et al.: "Water soluble corrosion inhibitors", siehe Seite 705, Zusammen- fassung 194400t, & Aichi-ken Kogyo Gijutsu .//..	1-5,9

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category*	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
	Senta Hokoku 1982, (17), 1-6 --	
X	Chemical Abstracts, Band 71, Nr. 5, 4. August 1969, (Columbus, Ohio, US), V. Novak et al.: "Complexons. XVI. Acid-base and chelating properties of complexons of the type 1,2- diaminoalkane- and 1,2-diamino- isoalkane-N,N,N',N'-tetraacetic acids", siehe Seite 270, Zusammen- fassung 25207b, & Chem. Zvesti 1969, 23(3), 161-5 & 8th Collective Index, Seiten 303S, 368S, 380S, 413S --	1-5,9
X	Chemical Abstracts, Band 73, Nr. 19, 9. November 1970, (Columbus, Ohio, US), O.I. Samoilova et al.: "Substances with complexing capabilities. XIII. 1-Hydroxy-2,3-diaminopropanetetraacetic acid", siehe Seite 326, Zusammenfassung 98343u, & Zh. Org. Khim. 1970, 6(8), 1574-7 --	1-5,9
X	Chemical Abstracts, Band 70, Nr. 13, 31. März 1969, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 298, Zusammenfassung 57167j, & SU, 229533 (Ordzhonikidze, S., All-Union Scientific-Research Chemical-Pharmaceutical Institute) 23. Oktober 1968 --	1-5,9
X	Chemical Abstracts, Band 93, Nr. 21, 24. November 1980, (Columbus, Ohio, US), A.M. Creighton et al.: "Bisdioxo- piperazines", siehe Seite 26, Zusammenfassung 197550d, & Med. Chem., Proc. Int. Symp., 6th 1978 (Pub. 1979), 281-8 & 10th Collective Index, Seite 23034CS --	1-5,9
X	Chemical Abstracts, Band 74, Nr. 13, 29. März 1971, (Columbus, Ohio, US), I.V. Podgornaya et al.: "Effect of complexons (hydroxy- and sulfo derivatives of EDTA and imino- diacetic acid) on the behavior of cerium-144 in an organism", siehe Seite 61, Zusammenfassung 61428v, & Tr. Inst. Ekol. Rast. Zhivotn., Ural Filial, Akad. Nauk SSSR 1970, No. 68, 76-80 --	1-5,9
	. / .	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category*	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X	DE, A, 2163601 (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORP.) 22. Juni 1972 siehe Beispiele 2-12	1-5, 9

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTÄNMELDUNG NR.**

DE 8800199
SA 21454

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 07/07/88.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0178125	16-04-86	JP-A- 61093131 AU-A- 4845185 US-A- 4659839	12-05-86 17-04-86 21-04-87
US-A- 4622420	11-11-86	CA-A- 1178951	04-12-84
US-A- 4339426	13-07-82	CA-A- 1154436	27-09-83
US-A- 4652519	24-03-87	Keine	
US-A- 3994966	30-11-76	JP-A- 49075542	20-07-74
DE-A- 3401052	26-07-84	LU-A- 85177 SE-A- 8400254 FR-A,B 2539996 AU-A- 2355984 JP-A- 59139390 GB-A- 2137612 NL-A- 8400079 GB-A,B 2169598 GB-A,B 2169599 US-A- 4647447 CH-B- 660183 FR-A- 2590484 BE-A- 898708 AU-A- 1018488	24-05-84 22-07-84 03-08-84 26-07-84 10-08-84 10-10-84 16-08-84 16-07-86 16-07-86 03-03-87 31-03-87 29-05-87 16-05-84 28-04-88
EP-A- 0165716	27-12-85	JP-A- 61000092 AU-A- 4279885 US-A- 4672028	06-01-86 28-11-85 09-06-87
US-A- 3364165		Keine	
DE-A- 2163601	22-06-72	NL-A- 7117573 FR-A,B 2154389 GB-A- 1374979 AU-A- 3683771 CH-A- 563996 CH-A- 563997	23-06-72 11-05-73 20-11-74 21-06-73 15-07-75 15-07-75

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 8800199

SA 21454

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 07/07/88.
 Diese Angaben dienen nur zur Orientierung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 2163601			
	CH-A-	564541	31-07-75
	AU-B-	470566	18-03-76
	CA-A-	1002049	21-12-76
	BE-A-	776958	20-06-72
	SE-B-	400286	20-03-78

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US88/00990

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

IPC(4) : C02F 9/00

U.S. CL. 210/181, 257.2

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ?

Classification System	Classification Symbols
U.S.	210/181, 257.2

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *

Category *	Citation of Document, ** with indication, where appropriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13
A	US, A, 4,316,774 (Trusch) 23 February 1982	1-20

* Special categories of cited documents: 10

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

13 June 1988

Date of Mailing of this International Search Report

28 JUN 1988

International Searching Authority

ISA/US

Signature of Authorized Officer

Ivars C. Cintins
Ivars C. Cintins

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.